

# Prediktivna vrijednost preživljenja predoperativnih računskih hematoloških parametara kod pacijentica s rakom jajnika

---

Cvitić, Iva Marija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:724738>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Iva Marija Cvitić**

**Prediktivna vrijednost preživljenja  
predoperativnih računskih hematoloških  
parametara kod pacijentica s rakom jajnika**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Kliničke biokemije organa i organskih sustava 2 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Klinici za tumore KBC Sestre milosrdnice u Zagrebu pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Donatelle Verbanac i suvoditeljstvom doc. dr. sc. Ljiljane Mayer.

## Sadržaj

1. Uvod .....	1
1.1. Incidencija karcinoma jajnika .....	1
1.2. Etiopatogeneza karcinoma jajnika .....	1
1.3. Čimbenici rizika .....	4
1.4. Histološki podtipovi karcinoma jajnika .....	6
1.5. Simptomi i postavljanje dijagnoze karcinoma jajnika .....	9
1.6. Stadiji raka jajnika .....	10
1.7. Prevencija i probir .....	11
1.8. Hematološki parametri.....	13
1.9. Prognoza bolesti, vjerojatnost preživljavanja i liječenje karcinoma jajnika .....	15
2. Obrazloženje teme .....	17
3. Materijali i metode .....	18
4. Rezultati i rasprava .....	20
4.1. Rezultati statističke obrade podataka.....	20
4.2. Rasprava.....	26
5. Zaključci .....	40
6. Popis kratica, oznaka i simbola .....	41
7. Literatura.....	43
8. Sažetak/Summary .....	46
8.1. Sažetak .....	46
8.2. Summary .....	47

# 1. Uvod

## 1.1 Incidencija karcinoma jajnika

Karcinom jajnika je najčešći uzrok smrti povezan s karcinomima kod žena u razvijenim zemljama. Vodeći je uzrok smrti kod žena dijagnosticiranih s ginekološkim karcinomima. Peti je najčešći uzrok smrti kod žena nakon karcinoma pluća, dojke, kolorektalnog karcinoma i karcinoma gušterače. Iako se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, najčešći je kod žena starijih od 50 godina. Učestalost karcinoma jajnika i stopa smrtnosti rastu s godinama (Roett i Evans, 2009; Arora i sur.,2023).

Prema procjenama Međunarodne agencije za istraživanje raka za 2020. godinu, rak jajnika se godišnje dijagnosticira kod gotovo 314.000 žena diljem svijeta, a odgovoran je za više od 207.000 smrtnih slučajeva. Samo u zemljama EU-27, u 2020. godini od raka jajnika oboljelo je 40.000 žena, a umrlo 27.000 (<https://www.hzjz.hr/>).

Prema podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, od raka jajnika u Hrvatskoj godišnje obolijeva između 400 i 500 žena, dok svake godine umire preko 300 žena. U 2020. godini od raka jajnika oboljelo je 368 žena (pad od 20% u odnosu na 2019., zbog okolnosti uvjetovanih COVID-19 pandemijom), dok je u 2021. godini umrlo njih 298. Iako se češće javlja kod starijih žena, u preko trećine slučajeva dijagnosticiran je prije 60-te godine života. Incidencija raka jajnika u Hrvatskoj je u padu od oko 1% godišnje za razdoblje od 2001. do 2019. godine, dok je mortalitet u istom razdoblju stabilan (<https://www.hzjz.hr/>).

U usporedbi s drugim zemljama članicama EU, Hrvatska se nalazi na 7. mjestu po učestalosti incidencije raka jajnika i na 9. mjestu po smrtnosti. Posljednji podaci CONCORD-3 (treći ciklus programa globalnog nadzora preživljavanja od raka) studije o preživljenju od raka u Europi pokazuju da je petogodišnje preživljenje žena u Hrvatskoj kojima je rak jajnika dijagnosticiran između 2010. i 2014. godine 36%, što nas stavlja na 23. mjesto od ukupno 28 europskih zemalja (<https://www.hzjz.hr/>).

## 1.2. Etiopatogeneza karcinoma jajnika

Prihvaćene su dvije glavne hipoteze o etiologiji karcinoma jajnika. Prva, ovulacijska hipoteza, koja povezuje karcinom jajnika i broj ovulacija, pretpostavlja da broj ovulacijskih

ciklusa povećava stopu stanične diobe povezanu s popravkom površinskog epitela nakon svake ovulacije, čime se povećavaju spontane mutacije (Rosen i sur, 2009; Reid i sur, 2017).

Primijećeno je da sam proces ovulacije nalikuje upalnoj reakciji uključujući leukocitnu infiltraciju, otpuštanje dušikovog oksida i upalnih citokina, vazodilataciju, popravak DNA i remodeliranje tkiva što može doprinijeti razvoju raka jajnika (Mok i sur, 2007).

Druga hipoteza, o hipofiznom gonadotropinu, prema kojoj postmenopausalno povišenje gonadotropina (poput luteinizirajućeg hormona i folikulostimulirajućeg hormona) djeluje s estrogenom i potiče promjenu epitelnih stanica površine jajnika. Međutim, epidemiološki podaci ukazuju na kroničnu upalu (uzrokovanu ponavljanim ovulacijama, endometriozom ili upalom zdjelice) kao podlogom za razvoj većine karcinoma jajnika (Rosen i sur, 2009; Reid i sur, 2017).

Potrbušnica (peritoneum) je mikrookruženje u kojem dolazi do inicijacije, progresije i diferencijacije karcinoma jajnika. Potrbušnica strukturno i funkcionalno štiti integritet organa trbušne šupljine, no izložena je okolini preko jajovoda pa je stalno izložena okolišnim proupalnim podražajima kao što su virusne i bakterijske infekcije (Rosen i sur, 2009).

Stanice raka jajnika kontinuirano izlučuju citokine koji potiču razvoj tumora na autokrini i parakrini način, dok također primaju signale iz tumorskog mikrookruženja (eng. *tumor microenvironment* (TME)). TME sadrži mnoge stanice uključujući leukocite i fibroblaste, koji odgovaraju na proupalne citokine i izlučuju vlastite citokine, što može proizvesti mnoge učinke uključujući promicanje kemorezistencije, otpornost na apoptozu, invaziju, angiogenezu prekomjernom ekspresijom čimbenika rasta vaskularnog endotela (VEGF) i promicanje metastatskog rasta na udaljenim mjestima (Browning i sur, 2018).

Utvrđeno je da interleukin 6 (IL-6) i njegovi proupalni „članovi obitelji“ izravno stimuliraju pojačanu invaziju stanica raka putem degradacije bazalne membrane uzrokovane prekomjernom ekspresijom matriksnih metaloproteinaza, stimuliraju promicanje staničnog ciklusa te povećavaju otpornost na kemoterapiju (Browning i sur, 2018).

Faktor nekroze tumora (TNF) je multifunkcionalni citokin koji ima važnu ulogu u različitim staničnim događajima kao što su preživljavanje stanica, proliferacija, diferencijacija i smrt. Kao proupalni citokin, TNF izlučuju upalne stanice, koje mogu biti uključene u karcinogenezu povezanu s upalom. TNF ispoljava svoje biološke funkcije kroz aktiviranje različitih signalnih putova kao što su nuklearni faktor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) i c-Jun N-terminalna kinaza (JNK) (Wang i Lin, 2008).

NF- $\kappa$ B signalni put je glavni put koji promiče kemorezistenciju, održavanje matičnih stanica raka, metastaze i izbjegavanje imunskog sustava kod raka jajnika (Harrington i Annunziata, 2019).

Angiogeneza ima važnu ulogu u patogenezi epitelnog karcinoma jajnika promovirajući rast i metastaziranje tumora. Proangiogeni čimbenici karcinoma jajnika su faktor rasta fibroblasta (FGF), angiopietini, endotelini, IL-6, IL-8, kemotaktični proteini makrofaga, trombocitni faktor rasta (PDGF) i VEGF, koji je jedan od najjačih proangiogenih faktora karcinoma jajnika (Matulonis i sur, 2016).

Čimbenik rasta vaskularnog endotela (VEGF) je ključni regulator angiogeneze koji pokreće preživljavanje, proliferaciju i migraciju endotelih stanica dok povećava vaskularnu propusnost. Igrajući važnu ulogu u fiziologiji normalnih jajnika, VEGF je također uključen u patogenezu raka jajnika. U osnovi promicanjem angiogeneze tumora i povećanjem vaskularne propusnosti, VEGF doprinosi razvoju peritonealne karcinomatose povezane sa stvaranjem malignog ascitesa, karakteristične značajke uznapređovalog raka jajnika (Moghaddam i sur, 2012).

Najproučavanije genetske promjene kod karcinoma jajnika su one uključene u popravak DNA. Najčešće uključeni geni su BRCA1, BRCA2 i BRIP1, geni koji su uključeni u Fanconijevu anemiju (RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2 i BARD1) i geni koji su uključeni u tzv. mismatch popravke DNA (MSH2, MSH6, MLH1 i PMS2) (Matulonis i sur, 2016).

Tumor-supresorski geni su sastavni dio normalne kontrole rasta tkiva. Ovi geni kodiraju proteine koji djeluju na ograničavanje proliferacije. Međutim, ako su tumor supresorski geni inaktivirani točkastom mutacijom, delecijom ili gubitkom ekspresije, više nema ograničenja u rastu tkiva. Smatra se da i BRCA1 i BRCA2 djeluju kao tumor supresorski geni. Tijekom desetljeća pokazalo se da mutacije u genima BRCA mogu dovesti do razvoja raka dojke, jajnika, prostate i debelog crijeva (Casaubon i sur, 2023).

Tumor-supresorski gen p53 je nuklearni transkripcijski regulator koji sudjeluje u višestrukim staničnim procesima, a mutiran je u više od 50% humanih karcinoma. Vezanjem na DNA, p53 kontrolira ekspresiju stotina ciljnih gena kako bi održao homeostazu i integritet genoma. p53 može aktivirati proteine za popravak DNA kada je oštećena, zaustaviti rast stanice zadržavanjem staničnog ciklusa na prijelazu G1/S, dopuštajući popravak DNA i pokrenuti apoptozu ako se oštećenje DNA pokaže nepopravljivim (Zhang i sur, 2016).

Matične stanice raka jajnika (eng. *ovarian cancer stem cells*, OCSC) su male populacije stanica smještene unutar tumora jajnika sa sposobnošću samoobnavljanja i diferencijacije. OCSC igraju glavnu ulogu u patogenezi raka i rezistenciji na lijekove koja

dovodi do recidiva raka nakon liječenja. OCSC doprinose napredovanju raka jajnika kroz interakciju s nekoliko drugih vrsta stanica uključujući fibroblaste povezane s rakom (CAF) i mezenhimalne matične stanice povezane s karcinomom (CA-MSC) u mikrokruženju tumora. CAF-ovi pomažu samoobnavljanje OCSC-a putem aktivacije signaliziranja FGF preko FGF receptora (FGFR2) koji se eksprimiraju u OCSC-ima. FGF inducira izlučivanje VEGF-a uzrokujući angiogenezu, stvaranje novih krvnih žila u tumorima. VEGF-A, član obitelji VEGF, aktivira OCSC-ove koji dovode do progresije raka jajnika. CA-MSC se mogu diferencirati u druge vrste stanica tumorskog mikrokruženja kao što su fibroblasti i adipociti. Oni induciraju proliferaciju OCSC putem regulacije transformirajućeg čimbenika rasta  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) / BMP signalizacije. Dodatno, OCSC pomažu diferencijaciji monocita u makrofage povezane s tumorom koji se nazivaju M2 makrofagi, drugi tip stanica prisutan u tumorskom mikrokruženju. M2 makrofagi mogu lučiti mnoge čimbenike uključujući VEGF, citokine, PPAR $\gamma$  (receptor  $\gamma$  aktiviran proliferatorom peroksisoma) i TGF- $\beta$ . OCSC utječu na rast tumora i metastaze putem aktivacije citokina uključujući IL-17 i IL-10. Pojačana regulacija ovih citokina i drugih čimbenika kao što su VEGF, PPAR  $\gamma$  i TGF- $\beta$  dovode do samoobnove OCSC, koja je djelomično posredovana signalizacijom NF- $\kappa\beta$ , PPAR  $\gamma$  i P-38 MAPK (Sumanasekera i sur, 2018).

### 1.3. Čimbenici rizika

Neki od epidemioloških čimbenika koji mogu pridonijeti razvoju raka jajnika uključuju nasljedne čimbenike poput obiteljske anamneze, mutacije gena, dob, utjecaje estrogena kao i okolišne čimbenike i životni stil (izloženost PAH-u, pušenje cigareta i pretilost). Svi ti čimbenici su povezani s fluktuacijama reproduktivnih hormona. Kemopreventivne mjere, tj. negativni čimbenici rizika uključuju progesteron, dijetetske mjere i zdrav životni stil (Sumanasekera i sur, 2018).

Hormoni kao što su androgeni, visoke razine estrogena i gonadotropina u pozitivnoj su korelaciji s rakom jajnika i smatra se da ostvaruju svoje učinke aktiviranjem stanične proliferacije, inhibicijom apoptoze i aktiviranjem onkogenih puteva. Progesteron, s druge strane, ima zaštitni učinak protiv raka jajnika, najvjerojatnije aktivacijom tumor supresorskih gena, pro-apoptotskih gena i gena za starenje stanica (Roett i Evans, 2009; Matulonis i sur, 2016; Sumanasekera i sur, 2018).



Izloženost toksičnim tvarima iz okoliša kao što je TCDD (2,3,7,8-tetraklorodibenzodiodksin) doprinosi karcinogenezi jajnika preko AhR (receptor arilnih ugljikovodika) posredovane signalizacije koja dovodi do anti-apoptotskih učinaka. Izloženost PAH-u (policiklički aromatski ugljikovodici) povećava rizik od raka jajnika putem genetskih promjena posredovanih PAH-om koje su dovode do transformacije stanica jajnika. Odabir životnog stila kao što je pušenje cigareta pridonosi riziku od raka jajnika specifičnog podtipa putem mnogih mogućih puteva uključujući aktivaciju ERK (kinaze regulirane izvanstaničnim signalom) signalizacije posredovanu nACHR-om (nikotinski acetilkolin receptor), genetske mutacije itd. (Roett i Evans, 2009; Matulonis i sur, 2016; Sumanasekera i sur, 2018).

Iako povezanost između opće pretilosti ili indeksa tjelesne mase i rizika od raka jajnika nije potvrđena, središnja pretilost mogla bi biti čimbenik rizika za rak jajnika, vjerojatno putem proizvodnje estrogena u masnom tkivu. Konzumacija prehrane bogate glutatonom pruža zaštitu od raka jajnika putem glutatonom posredovane eliminacije kancerogenih metabolita. Konzumacija sojinih proizvoda negativno je povezana s razvojem raka jajnika preko mnogih mehanizama uključujući inhibiciju oštećenja DNA (Roett i Evans, 2009; Matulonis i sur, 2016; Sumanasekera i sur, 2018).

Genetske mutacije su najveći čimbenik rizika za razvoj raka jajnika. Mutacija u genima BRCA1 ili BRCA2 čini 5-10% svih slučajeva raka jajnika. Za nositelje mutacije BRCA1 prosječni kumulativni rizik do dobi od 70 godina procjenjuje se na 59%. Za nositelje BRCA2, rizik se procjenjuje na 16,5%. Mutacije KRAS gena također su povezane s dobro diferenciranim mucinoznim karcinomom jajnika, a 11% epitelnih karcinoma jajnika ima KRAS mutaciju. Drugi genetski čimbenici rizika uključuju 12% povećani rizik za bolesnice s nasljednim nepolipoznim kolorektalnim rakom (HNPCC ili Lynch sindrom), 1,4% povećani rizik za žene s pozitivnom obiteljskom anamnezom, i prijašnjim oboljenjem od raka dojke, maternice, debelog crijeva ili rektalnog karcinoma (Roett i Evans, 2009; Matulonis i sur, 2016; Sumanasekera i sur, 2018).

Jedan od najznačajnijih čimbenika rizika za rak jajnika je obiteljska povijest bolesti. Srodnici u prvom koljenu imaju 3 do 7 puta veći rizik, osobito ako je oboljelo više srodnika i u ranoj životnoj dobi (Roett i Evans, 2009; Reid i sur, 2017).

Prema hipotezi neprestane ovulacije, rana dob menarhe i kasna dob menopauze povećava rizik povećanjem broja ovulacijskih ciklusa. Nasuprot tome, prema hipotezi o gonadotropinu, kasniji početak menopauze odgađa val postmenopauzalnih gonadotropnih hormona, što može smanjiti rizik (Reid i sur, 2017).

Trudnoća uzrokuje anovulaciju i potiskuje izlučivanje gonadotropina hipofize i stoga je u skladu s hipotezom o „neprekidnoj ovulaciji“ i o „gonadotropinu“. Žene koje rađaju imaju 30%-60% manji rizik od žena koje ne rađaju, a svaka dodatna trudnoća u punom terminu smanjuje rizik za otprilike 15%. Dokazan je povećan rizik od razvoja raka jajnika s kasnijom dobi prvog poroda (>30 godina starosti). Nije jasno utječu li spontani ili inducirani pobačaji na rizik od raka jajnika. Laktacija potiskuje izlučivanje gonadotropina hipofize i dovodi do anovulacije, osobito u prvim mjesecima nakon poroda te većina studija ukazuje na blagi zaštitni učinak dojenja (Reid i sur, 2017).

Neka ginekološka stanja smatraju se čimbenicima rizika za rak jajnika, uključujući sindrom policističnih jajnika (PCOS), endometriozu i upalnu bolest zdjelice (PID). Čini se da neplodnost predstavlja najveći rizik kod žena koje ne rađaju, dok razdoblja privremene neplodnosti kod žena koje rađaju nisu od velikog značaja. (Reid i sur, 2017).

Određeni ginekološki postupci utječu na rizik od raka jajnika. Dobro je utvrđeno da kod žena visokog rizika obostrana profilaktička ooforektomija (operacijsko uklanjanje jajnika) smanjuje rizik za najmanje 90%. Brojne studije su identificirale smanjeni rizik povezan s histerektomijom (operacijsko uklanjanje maternice) ili podvezivanjem jajovoda u rasponu od 30%-40%, s najvećim smanjenjem rizika uočenim među endometrioidnim i svijetlostaničnim histotipovima. (Reid i sur, 2017).

Epidemiološka literatura tijekom posljednjih nekoliko desetljeća dosljedno izvještava da je uporaba oralnih kontraceptiva povezana sa smanjenjem rizika od raka jajnika. Zaštitni učinak povećava se s duljim trajanjem uporabe uz oko 20% smanjenog rizika za svakih 5 godina uporabe koji traje desetljećima nakon prestanka uporabe. Štoviše, čini se da smanjenje rizika nije specifično za određenu formulaciju oralnog kontraceptiva ili histotip raka jajnika. Hormonska nadomjesna terapija smanjuje izlučivanje gonadotropina i stoga bi trebala smanjiti rizik, ali u postmenopauzi može pojačati estrogenom induciranu proliferaciju stanica jajnika i stoga povećati rizik (Roett i Evans, 2009; Reid i sur, 2017).

#### **1.4. Histološki podtipovi karcinoma jajnika**

Karcinom jajnika nije jedna bolest, već se može podijeliti u najmanje pet različitih histoloških podtipova, koji imaju različite čimbenike rizika, stanice iz kojih se razvijaju, molekularni sastav, kliničke značajke i terapije. Gotovo svi benigni i maligni tumori jajnika potječu od jedne od tri vrste stanica: epitelnih, stromalnih ili zametnih stanica. U razvijenim zemljama, više od 90% malignih tumora jajnika epitelnog je podrijetla, 5% potječe iz

stromalnih stanica i oko 5% iz zametnih stanica (Roett i Evans, 2009; Matulonis i sur, 2016; Reid i sur, 2017; Sumanasekera i sur, 2018).

*Površinski epitelno-stromalni tumori* čine oko 60% svih karcinoma jajnika i oko 90% zloćudnih tumora jajnika. Javljaju se prvenstveno kod žena srednje i starije životne dobi, a rijetko kod mlađih žena. Pretpostavlja se da potječu iz površinskog epitela jajnika koji je histološki sličan mezotelu (epitel koji oblaže unutrašnjost trbušne šupljine i zdjelice) (Chen i sur, 2003).

S obzirom na invazivnost i proliferaciju, dijele se na benigne, tumore granične malignosti te maligne. Pet glavnih podtipova površinskih epitelno-stromalnih tumora su serozni (visokog i niskog stupnja), mucinozni, rak endometrija, karcinom svijetlih stanica i prijelazni (ili Brennerov tip) (Chen i sur, 2003, Reid i sur, 2017).

Serozni karcinom jajnika je najčešći podtip, a prezentira se kao serozni karcinom niskog stupnja (eng. *low-grade serous carcinoma*, LGSC ) ili serozni karcinom visokog stupnja (eng. *high-grade serous carcinoma*, HGSC). 10% seroznog podtipa karcinoma jajnika je niskog stupnja, a čak 90% visokog stupnja. LGSC se najčešće dijagnosticira u mlađoj životnoj dobi i ima bolju prognozu od HGSC koji se javlja u kasnijoj životnoj dobi s desetogodišnjom stopom smrtnosti u 70% slučajeva. Visoka frekvencija KRAS i BRAF mutacija je nađena kod seroznih karcinoma niskog stupnja, a serozni karcinomi visokog stupnja pokazuje visok udio mutacija p53 i BRCA 1 i 2 gena bez KRAS/BRAF mutacija (Rosen i sur, 2009; Arora i sur, 2023).

Rak endometrija potječe iz stanica koje nalikuju stanicama unutarnje sluznice maternice (endometrij). Mogu biti povezani s nenormalnom prisutnošću endometrija izvan maternice (endometrioza) i prekomjernim rastom (hiperplazija) endometrija. Maligni endometrioidni tumori jajnika, koji čine drugi najčešći zloćudni površinski epitelno-stromalni tip tumora jajnika, čine približno 80% svih endometrioidnih tumora jajnika i 10-25% svih karcinoma jajnika. U prosjeku se dijagnoza postavlja u šestom desetljeću života. Smatra se da maligni endometrioidni karcinom jajnika ima bolju prognozu od mucinoznog ili seroznog karcinoma (Chen i sur, 2003).

Mucinozni karcinomi jajnika (eng. *mucinous ovarian cancer*, MOC) su epitelni tumori jajnika formirani od stanica koje nalikuju stanicama endocervikalnog epitela (endocervikalni ili mullerov tip) ili, češće, onima intestinalnog epitela (intestinalni tip) (Chen i sur, 2003). Često su heterogeni te se u jednom uzorku mogu naći i benigni i maligni tumori, a invazivni mucinozni karcinomi su rijetki. Česte su KRAS mutacije. Oko 80% slučajeva je

dijagnosticirano u prvom stadiju pa ima bolju prognozu u odnosu na serozni podtip (Rosen i sur, 2009; Arora i sur, 2023).

Karcinomi jajnika svijetlih stanica (eng. *clear cell ovarian carcinoma*, CCOC) su manje učestali, čine manje od 5% karcinoma jajnika i često su dijagnosticirani u ranom stadiju te imaju bolju prognozu. U prvom i drugom stadiju tumora prevladava prekomjerna ekspresija BAX gena, a u metastatskim lezijama je pojačana ekspresija anti-apoptotičkog proteina BCL-2 (Arora i sur, 2023).

Tumori prijelaznih stanica (Brennerovi tumori) su epitelni tumori jajnika koji nastaju iz stanica koje nalikuju stanicama unutarnje sluznice mokraćnog mjehura (prijelazni epitel ili urotel). Rijetki su i često se bilježe unutar kategorije drugih epitelno-stromalnih tumora. Maligni prijelazni tumori se nazivaju karcinomi prijelaznih stanica kada nemaju benigne prijelazne stanice, a kao maligni Brennerovi tumori kada su identificirana benigna prijelazna područja (Chen i sur, 2003).

Nediferencirani karcinomi su epitelni tumori jajnika koji se razvijaju iz izrazito malignih stanica s visokim nuklearnim gradusom bez citoplazmatske diferencijacije. Otprilike 5% svih karcinoma jajnika i 14% svih površinskih epitelno-stromalnih tumora je klasificirano unutar ove kategorije (Chen i sur, 2003).

*Tumori specijalizirane strome ili tumori spolnog tračka* (eng. *sex cord-stromal tumors*) su tumori jajnika za koje se smatra da potječu iz teka stanica, drugih stromalnih stanica i granuloznih stanica i spolnih vrpca testisa, Sertolijevih i Leydigovih stanica. Često su povezani s endokrinim manifestacijama. Čine približno 8% svih tumora jajnika i približno 7% svih malignih tumora jajnika. Dije se na tumore granuloznih stanica, tekome, fibrome, tumore Sertolijevih stanica, tumore Sertoli-Leydigovih stanica i tumore steroidnih stanica (Chen i sur, 2003).

*Tumori zametnih stanica* su tumori jajnika formirani od stanica za koje se vjeruje da potječu od primordijalnih zametnih stanica. Čine otprilike jednu četvrtinu svih tumora jajnika, ali samo 3-7% malignih tumora jajnika. Više od polovice neoplazmi jajnika koje se razvijaju u djece i adolescenata podrijetlom su od zametnih stanica, a jedna trećina njih je maligna. Nasuprot tome, u odraslih su tumori zametnih stanica relativno rijetki i velika većina njih je benigna. Prototipovi tumora zametnih stanica su disgerminomi, embrionalni karcinomi, teratomi, tumori žumanjčane vrećice i koriokarcinomi, a često se javljaju i mješoviti podtipovi tumora zametnih stanica (Chen i sur, 2003).

## 1.5. Simptomi i postavljanje dijagnoze karcinoma jajnika

Većini žena je rak jajnika dijagnosticiran u kasnijoj životnoj dobi, s prosječnom dobi dijagnoze od 63 godine. Većina žena ima simptome u trenutku pojave bolesti; imaju ascites (tekućina u peritonealnoj šupljini) i gastrointestinalnu disfunkciju (na primjer, zatvor i/ili crijevna opstrukcija, proljev, mučnina, povraćanje i gastrointestinalni refluks). Ostali simptomi uključuju nadutost trbuha, bol u trbuhu i/ili zdjelici, umor i nedostatak zraka. Respiratorni simptomi mogu biti posljedica opsežnog intraabdominalnog karcinoma s ascitesom, uzrokujući dijafragmalni tlak, pleuralne izljeve i/ili plućnu emboliju. Simptomi raka jajnika mogu se u početku propustiti ili pripisati drugim procesima bolesti jer su opći i nespecifični. U skladu s tim, dijagnoza se često postavlja kada je rak dosegao kasni stadij (III. ili IV. stadij) jer su simptomi postali očiti i zahtijevaju intervenciju, i/ili su simptomi ozbiljniji, što ukazuje na opsežnu peritonealnu karcinomatozu, ascites i moguću zahvaćenost crijeva (Matulonis i sur, 2016; Arora i sur, 2023).

Uz ove nespecifične simptome, rak jajnika se može prezentirati endokrinom disfunkcijom, paraneoplastičnim sindromom kao što je subakutna cerebelarna degeneracija; iznenadna pojava seberoičnih keratoza (tzv. Leser-Trélat znak); ili neobjašnjivi spontani, rekurentni ili migratorni venski trombotski događaji (Trousseauov sindrom) i pupčana masa (čvor sestre Mary Joseph). Uznapredovala bolest može se manifestirati simptomima regionalnog širenja ili metastaza, kao što je crijevna ili ureteralna opstrukcija ili otežano disanje. Iznimka od kasne prezentacije simptoma raka jajnika su stromalni tumori spolne vrpce, koji proizvode hormonalne manifestacije kao što su preuranjeni pubertet, abnormalno krvarenje iz maternice i virilizacija; 70% ovih tumora dijagnosticira se u stadiju I (Doubeni, 2016; Arora i sur, 2023).

Pri postavljanju dijagnoze trebalo bi uzeti u obzir prisutne simptome i vrijeme njihove pojave te osobnu i obiteljsku povijest ginekoloških i drugih karcinoma. Potrebno je obaviti temeljit fizikalni pregled, uključujući rektovaginalni pregled praznog mjehura (kako bi se potražile mase u zdjelici i abdomenu) uz radiografsko snimanje (transvaginalni ultrazvuk, abdominalni ultrazvuk, CT, MRI i/ili PET). Laboratorijski testovi trebaju uključivati kompletnu krvnu sliku, sveobuhvatni metabolički panel i mjerenje razine CA 125 u serumu. Ako se otkrije masa u zdjelici, liječnik bi trebao prepoznati značajke koje izazivaju zabrinutost, kao što je značajno povećan jajnik (veći od 10 cm; posebno kod žena u menopauzi budući da se jajnici normalno smanjuju i postaju nepalpabilni nakon menopauze), nepravilnost jajnika, nodularna ili fiksirana masa u zdjelici, bilateralne lezije i dr. Preporuča se laparoscopska kirurgija s uklanjanjem mase koja će također dati dodatne informacije o

histologiji tumora. Rezultati dijagnostičkog testiranja, osobito transvaginalne ultrasonografije, mogu pružiti informacije o masi, kao što su veličina, mjesto i razina složenosti mase, što može pomoći kliničarima da odrede razinu sumnje na rak, a da bi se potvrdila dijagnoza raka jajnika, mora se učiniti biopsija tkiva (Roett i Evans, 2009; Matulonis i sur, 2016; Doubeni i sur, 2016; Arora i sur, 2023).

U sklopu patohistološke dijagnostike tumora imunohistokemijskom metodom određuje se i proliferacijski indeks Ki-67. Po sastavu je Ki-67 nehistonski nuklearni protein, prisutan u stanicama jedino tijekom diobe, a njegova zastupljenost u stanicama tumora proporcionalna je tumorskoj aktivnosti odnosno proliferaciji. Postotak Ki-67 pozitivnih stanica označava se kao Ki-67 proliferacijski indeks te se koristi kao prognostički marker. Visok indeks govori u prilog visokoj proliferaciji odnosno agresivnosti tumora i smatra se lošim prognostičkim čimbenikom (Gerdes i sur, 1983).

## 1.6. Stadiji raka jajnika

Stadij I: tumor ograničen na jajnike (jedan ili oba) ili jajovod(e)

- IA - tumor ograničen na jedan jajnik (kapsula intaktna) ili jajovod, nema tumora na površini jajnika ili jajovoda; nema malignih stanica u ascitesu ili peritonealnim ispircima
- IB - tumor ograničen na oba jajnika (kapsule intaktne) ili jajovode; nema tumora na površini jajnika ili jajovoda; nema malignih stanica u ascitesu ili peritonealnim ispircima
- IC - tumor ograničen na jedan ili oba jajnika ili jajovode, s bilo čime od sljedećeg:
  - IC1 kirurško izlivanje
  - IC2 puknuće kapsule prije operacije ili tumor na površini jajnika ili jajovoda
  - IC3 maligne stanice u ascitesu ili peritonealnim ispircima

Stadij II: tumor uključuje jedan ili oba jajnika ili jajovode s proširenjem zdjelice ispod ruba zdjelice ili primarni peritonealni rak

- IIA - nastavci i/ili implantati na maternici i/ili jajovodu(ima) i/ili jajnicima
- IIB - proširenje i/ili implantati na druga tkiva zdjelice

Stadij III: tumor zahvaća jedan ili oba jajnika ili jajovode, ili primarni peritonealni karcinom, s mikroskopski potvrđenim peritonealnim metastazama izvan zdjelice i/ili metastazama u retroperitonealne (pelvične i/ili paraaortalne) limfne čvorove

- IIIA1 - pozitivni samo retroperitonealni limfni čvorovi (histološki potvrđeno)
  - IIIA1i metastaze do i uključujući 10 mm u najvećoj dimenziji
  - IIIA1ii metastaza veća od 10 mm u najvećoj dimenziji
  - IIIA2 mikroskopsko ekstrapelvično (iznad ruba zdjelice) peritonealno zahvaćanje s ili bez pozitivnih retroperitonealnih limfnih čvorova
- IIIB - makroskopske peritonealne metastaze izvan zdjelice 2 cm ili manje u najvećoj dimenziji s ili bez metastaza u retroperitonealne limfne čvorove
- IIIC - makroskopske peritonealne metastaze izvan zdjelice veće od 2 cm u najvećoj dimenziji s ili bez metastaza u retroperitonealne limfne čvorove (uključuje proširenje tumora na kapsulu jetre i slezene bez zahvaćanja parenhima bilo kojeg organa)

Stadij IV: udaljene metastaze, uključujući pleuralni izljev s pozitivnom citologijom; metastaze parenhima jetre ili slezene; metastaze u ekstraabdominalne organe (uključujući ingvinalne limfne čvorove i limfne čvorove izvan trbušne šupljine) i transmuralno zahvaćanje crijeva

- IVA - pleuralni izljev s pozitivnom citologijom
- IVB - metastaze parenhima jetre ili slezene; metastaze u ekstraabdominalne organe (uključujući ingvinalne limfne čvorove i limfne čvorove izvan trbušne šupljine); transmuralno zahvaćanje crijeva (Chen i sur, 2003; Matulonis i sur, 2016; Arora i sur, 2023)

## 1.7. Prevencija i probir

Smjernice i preporuke Društva ginekoloških onkologa za prevenciju raka jajnika, preporučuju da se žene s invazivnim rakom jajnika (bez obzira na obiteljsku povijest, histologiju ili dob) podvrgnu genetskom testiranju i genetskom savjetovanju kako bi se procijenila prisutnost gena visokog rizika. Štoviše, smjernice Društva za ginekološku onkologiju preporučuju izvođenje bilateralne salpingooforektomije (uklanjanje jajnika i jajovoda) koja smanjuje rizik kod žena u dobi od 35 do 40 godina, za 69% do 100% koje su pod povećanim genetskim rizikom (to jest, prisutnost mutacija germinativne linije u visokorizičnim genima) od razvoja raka jajnika, kao i individualiziranje dobi u kojoj se žene podvrgavaju operaciji za smanjenje rizika. Osim toga, smjernice Društva za ginekološku onkologiju nalažu i preporučuju mikroskopski pregled cijelog jajnika i jajovoda nakon

bilateralne salpingooforektomije, kako bi se isključio rani invazivni karcinom (Doubeni i sur, 2016; Matulonis i sur, 2016).

Ostale preventivne mjere su izbjegavanje dugotrajne (više od pet godina) postmenopauzalne hormonske terapije i održavanje zdravog načina života. Dugotrajna uporaba hormonske kontracepcije obećavajući je kemopreventivni pristup, čak i za nositeljice BRCA1, a posebno u žena s ranom menarhom, žena koje odgađaju prvu trudnoću ili žena koje su neplodne. Međutim, u obzir treba uzeti nuspojave i blagi povećani rizika od raka dojke (Doubeni i sur, 2016).

Ne postoje učinkovite metode probira za rano otkrivanje raka jajnika u odnosu na raznolikost histoloških podtipova, jer je svaki s različitim biološkim i kliničkim svojstvima. No, mogu se identificirati osobe s visokim rizikom, poput onih s mutacijama germinativne linije u BRCA1 ili BRCA2 ili drugih gena povezanih s visokim rizikom. Za te osobe primjenjuju se kirurški zahvati koji smanjuju rizik (bilateralna salpingooforektomija). Metode probira kod žena s prosječnim rizikom od razvoja raka jajnika prvenstveno su usmjerene na biomarker CA 125 i transvaginalni ultrazvuk (Roett i Evans, 2009; Doubeni i sur, 2016; Matulonis i sur, 2016; Arora i sur, 2023).

CA 125 također poznat kao mucin 16 ili MUC16 veliki je membranski glikoprotein koji pripada širokoj obitelji mucina, kodiran istoimenim genom MUC16. Nakon otkrića u krvi nekih pacijenata s određenim vrstama raka ili drugim benignim stanjima, CA 125 je pronašao primjenu kao tumorski biljeg raka jajnika. Trideset godina nakon otkrića, FDA još uvijek preporučuje upotrebu CA 125 za praćenje odgovora na terapiju kod pacijentica s epitelnim rakom jajnika i za otkrivanje rezidualne ili rekurentne bolesti kod pacijentica koje su bile podvrgnute terapiji prve linije i razmatrane su za daljnje terapijske postupke (Bottoni i Scatena, 2015).

CA 125 nije učinkovit test probira kada se koristi sam jer ne isključuje rak jajnika, a lažno pozitivan test može dovesti do nepotrebnih invazivnih intervencija. Razine CA 125 su povećane samo u 50% I. stadija raka jajnika, a mogu se povećati i kod benignih poremećaja (miomi maternice, ciste jajnika, upalna bolest zdjelice, endometrijoza, menstruacija, trudnoća, bolesti jetre i infekcije). Povećane razine CA 125 najčešće se opažaju u HGSC-u, s nižim razinama CA 125 u drugim neseroznim podtipovima. Kombinacija CA 125 i radiografskog snimanja (transvaginalni ultrazvuk) pokazala je uspjeh u otkrivanju raka u ranom stadiju, ali još nisu pokazale konačna poboljšanja u smrtnosti pacijentica. Razine CA 125 također se mogu koristiti za izračunavanje indeksa rizika malignosti (RMI), koji također koristi nalaze transvaginalnog UZV i menopauzalni status. RMI iznad 200 povezan je s visokim rizikom od



malignosti, s više od 96 % specifičnosti. ROMA (eng. *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*) koristi matematičku formulu koja uključuje razine HE4 i CA 125 prilagođene za status prije i postmenopauze kako bi se odredio rizik od malignosti. ROMA je vrijedan test probira koji iskorištava prednost visoke specifičnosti HE4 i visoke osjetljivosti CA 125 za otkrivanje pacijentica oboljelih od raka jajnika, osobito u ranim fazama (Roett i Evans, 2009; Doubeni i sur, 2016; Matulonis i sur, 2016; Arora i sur, 2023).

Humani epididimis protein 4 (HE4; poznat i kao WFDC2) je testiran kao potencijalni biomarker za probir raka jajnika. Pokazuje bolju osjetljivost, specifičnost i omjere vjerojatnosti u usporedbi s CA 125. Na temelju nedavnih studija, smatra se da kombinacija viših razina CA 125 i HE4 može predvidjeti maligne tumore jajnika i može poslužiti kao koristan dijagnostički alat u budućnosti (Matulonis i sur, 2016; Arora i sur, 2023).

Radna skupina za preventivne usluge SAD-a (USPSTF) ne preporučuje rutinski probir za rak jajnika. USPSTF također ne preporučuje rutinsko upućivanje na genetsko savjetovanje ili rutinsko BRCA testiranje kod žena čija obiteljska anamneza nije u skladu s povećanim rizikom od mutacija BRCA1 ili BRCA2. USPSTF preporučuje upućivanje na genetsko savjetovanje i procjenu za BRCA testiranje žene čija je obiteljska povijest povezana s povećanim rizikom od mutacija BRCA1 ili BRCA2 (Roett i Evans, 2009).

## **1.8. Hematološki parametri**

Kompletna krvna slika (KKS) jedna je od najčešćih pretraga krvi koju zahtijevaju kliničari i procjenjuje ukupan broj i karakteristike staničnih komponenti u krvi. Uključuje ukupni i diferencijalni broj leukocita, eritrogram (broj eritrocita, koncentracija hemoglobina, hematokrit, prosječni volumen eritrocita (MCV), prosječan sadržaj hemoglobina u eritrocitu (MCH), prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu (MCHC) i raspodjela eritrocita po volumenu (RDW)), broj trombocita i prosječni volumen trombocita (MPV) (Seo i Lee, 2022).

Jedan od najvažnijih pokazatelja u tumačenju rezultata KKS je broj leukocita. Nekoliko vrsta cirkulirajućih leukocita može se klasificirati prema procesu diferencijacije, veličini i obliku, uključujući neutrofile, limfocite, monocite, eozinofile i bazofile. Leukociti su bitan dio imunskog sustava, a različite vrste imaju različite uloge u ljudskom tijelu. Na primjer, porast leukocita može biti znak infekcije u bilo kojem dijelu tijela i može ukazivati na prisutnost tumora. Smanjenje broja leukocita može ukazivati na problem s koštanom srži ili biti nuspojava određenih lijekova, uključujući lijekove protiv raka. Osim toga, leukociti su klinički korisni u praćenju terapijskih učinaka liječenja infekcije ili upale (Seo i Lee, 2022).

Najčešći tip leukocita su neutrofil, koji čine 50-70% ukupnih leukocita u krvotoku. Neutrofil su primarne imunosne stanice koje reagiraju na infekciju. Limfociti su kritična populacija leukocita i igraju bitnu ulogu u urođenoj i stečenoj imunosti. Oni čine 20-50% ukupnih leukocita i sastoje se od T stanica, B stanica, NK stanica (stanice prirodne ubojice) i urođenih limfoidnih stanica (Seo i Lee, 2022).

Neutrofil se smatraju primarnim izvorom cirkulirajućeg VEGF-a, koji ima ključnu ulogu u angiogenezi povezanoj s tumorom. Osim toga, neutrofil pojačavaju oslobađanje mnogih upalnih citokina kao što su TNF, IL-1, IL-6 i također osiguravaju povoljno mikrookruženje za preživljavanje i proliferaciju tumora. Suprotno tome, limfociti imaju ključnu ulogu u imunosnom odgovoru specifičnom za karcinom; induciraju citotoksičnu staničnu smrt i suzbijanje proliferacije i migracije tumorskih stanica. Pokazalo se da je povećana infiltracija limfocita u tumorsko tkivo povezana s dobrom prognozom (Huang i sur, 2017; Yang i sur, 2017).

Trombociti su stanice bez jezgre. Primarna funkcija trombocita je hemostaza i sprječavanje gubitka krvi. Osim toga, trombociti igraju ključnu ulogu u sistemske upali, a aktivirani trombociti doprinose vaskularnoj upali i oštećenju, aterogenezi i trombozi te također potiču proliferaciju i metastaze tumorskih stanica (Huang i sur, 2021; Seo i Lee, 2022).

Nedavna studija je objavila da je trombocitoza povezana s nedijagnosticiranim rakom i s povećanim relativnim rizikom, posebno za rak jajnika (Yun i sur, 2022).

Faktori rasta koji se oslobađaju iz trombocita, kao što je PDGF, TGF –  $\beta$  i VEGF, također mogu doprinijeti rastu i razvoju tumora. Trombocitoza je također povezana s lošom prognozom zbog povećanja broja trombocita, što dovodi do povećanja faktora rasta koji se oslobađaju iz tih stanica (Yildirim i sur, 2015).

Sve veći broj dokaza pokazuje da sustavna aktivacija upale koju izazivaju stanice raka predviđa progresiju tumora induciranjem proliferacije raka i metastaza ili promicanjem angiogeneze. Sistemske upalne odgovori usko su povezani s inicijacijom raka, napredovanjem i metastazama, pa su upalni biljezi, uključujući **omjer neutrofila i limfocita (NLR)** i **omjer trombocita i limfocita (PLR)**, proučavani i utvrđeno je da su povezani sa smrtnošću od raka i korišteni kao korisni prognostički pokazatelji u mnogim solidnim tumorima jer se mogu lako izračunati iz KKS pomoću diferencijalne krvne slike (Huang i sur, 2017; Yin i sur, 2019; Seo i Lee, 2022).

Nekoliko studija je izvijestilo da razine NLR i PLR imaju tendenciju porasta kod malignih tumora jajnika. Osim toga, uočena je povezanost povećanja NLR i PLR vrijednosti s lošijom

prognozom za pacijente oboljele od raka. Međutim, povećanja NLR i PLR nisu specifična za rak; vrijednosti NLR i PLR omjera također rastu kod sistemskih bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti, reumatske bolesti i infektivne bolest (Yun i sur, 2022).

**Indeks sustavnog imunosno-upalnog odgovora (SII)**, kao relativno novi upalni indeks koji se temelji na broju perifernih limfocita, neutrofila i trombocita, procijenjen je da ima visoku dijagnostičku vrijednost za prognozu raka. SII, definiran kao  $P$  (broj trombocita)  $\times$   $N$  (broj neutrofila)/ $L$  (broj limfocita), kombinira NLR s brojem trombocita i mogao bi imati bolju moć predviđanja od NLR. Kao objektivniji tumorski biljeg, SII odražava ravnotežu između upale domaćina i stanja imunosnog odgovora. Nedavno su prijavljeni loši ishodi kod pacijenata s visokim vrijednostima SII na temelju studija drugih vrsta raka, poput karcinoma dišnog sustava i karcinoma probavnog sustava (Huang i sur, 2020).

### **1.9. Prognoza bolesti, vjerojatnost preživljavanja i liječenje karcinoma jajnika**

Prognoza raka jajnika izravno ovisi o stadiju bolesti u vrijeme postavljanja dijagnoze. Također je značajno povezana sa statusom pacijentice (sposobnosti da se brine o sebi i obavlja svakodnevne aktivnosti), stadijem raka i volumenom rezidualne bolesti, nakon primarne citoreduktivne operacije, što je u izravnoj korelaciji s ukupnim preživljenjem i PFS-om (eng. *progression-free survival*, to jest preživljenje bez progresije bolesti). Medijan preživljenja raka jajnika je oko 40% do 50% nakon 10 godina, pri čemu je preživljenje ovisno o stadiju (za I. stadij između 70% do 92% u usporedbi s IV. stadijem koje je manje od 6%). U žena s bolešću koja se proširila na susjedna tkiva, petogodišnje stope preživljenja padaju na 80% i 25% za one s metastatskom bolešću. Medijan preživljenja rekurentnog raka jajnika osjetljivog na platinu je otprilike 3 godine; međutim, to je otprilike samo 1 godina za pacijentice otporne na platinu. Kod većine ovih pacijentica s rakom jajnika u kasnom stadiju razvije se maligna opstrukcija crijeva, koju je prilično teško liječiti (Arora i sur, 2023).

Primarno liječenje novodijagnosticiranog raka jajnika uključuju ili primarnu kiruršku citoredukciju (za uklanjanje tumora) nakon koje slijedi kombinirana kemoterapija na bazi platine ili neoadjuvantnu kemoterapiju (NACT; primjena kemoterapije prije operacije) nakon koje slijedi intervalna kirurška citoredukcija i dodatna kemoterapija nakon operacije. Nema pouzdanih dokaza da je kemoterapija prije citoreduktivne operacije bolja od konvencionalnog liječenja kod žena s uznapredovalim epitelnim rakom jajnika. Povratak raka nakon početne kemoterapije bazirane na platini, vrlo je uobičajen za žene kojima je dijagnosticiran karcinom u uznapredovalom stadiju; najteži problem u liječenju tih pacijentica je eventualni razvoj

rezistencije na platinu. Novi terapijski lijekovi za liječenje povratnog raka jajnika uključuju inhibitore angiogeneze, inhibitore poli(ADP-riboze) polimeraze (PARP) (koji blokiraju popravak oštećenja DNA) i imunoterapijske agense. Kirurška intervencija može uključivati totalnu abdominalnu histerektomiju, bilateralnu salpingooforektomiju (BSO) i uklanjanje zdjeličnih i paraaortnih limfnih čvorova i omentuma; kao i druge dodatne postupke, kao što je apendektomija (kirurško uklanjanje slijepog crijeva), kada je indicirano. Apendektomija je tipičan dodatni postupak za mucinozni karcinom jajnika zbog mogućnosti metastaziranja. Zbog mogućnosti kasnog recidiva, totalnu abdominalnu histerektomiju i jednostranu salpingooforektomiju treba razmotriti nakon reproduktivnih godina. Kirurška citoredukcija smatra se terapijom, a adjuvantna kemoterapija rezervirana je za pacijente s postoperativnom rezidualnom bolešću ili prepoznatljivim invazivnim implantatima. Zračenje se najčešće koristi u palijativne svrhe ili za lokaliziranu perzistentnu bolest nakon kemoterapije (Roett i Evans, 2009; Doubeni i sur, 2016; Matulonis i sur, 2016).

## 2. Obrazloženje teme

Istraživanjem se nastojala ispitati povezanost hematoloških parametara i omjera dobivenih iz kompletne krvne slike s postoperativnim ishodom pacijentica oboljelih od raka jajnika.

Stopa smrtnosti pacijentica s rakom jajnika je visoka, ponajprije zbog nespecifične kliničke manifestacije bolesti i posljedično postavljanja dijagnoze tek u uznapredovalom stadiju bolesti. Još uvijek ne postoji idealni tumorski biljeg za rak jajnika, koji bi omogućio pravovremeno otkrivanje bolesti, rano postavljanje dijagnoze i početak liječenja.

Cilj ovog istraživanja je ispitati mogućnost korištenja vrijednosti predoperativnih računskih hematoloških parametara za određivanje stope preživljenja i predviđanje ishoda operacije pacijentica. Ovakav jednostavan, brz, jeftin i lako dostupan alata bio bi koristan i za daljnje praćenje tijeka bolesti i liječenja te sprječavanja komplikacija ili pojave povratne bolesti.

### 3. Materijali i metode

Za ovaj rad su prikupljeni i obrađeni podaci pacijentica oboljelih od karcinoma jajnika, koje su liječene na Klinici za tumore KBC Sestre milosrdnice u Zagrebu.

Podaci o pacijenticama i parametri krvne slike su prikupljeni od 9. svibnja 2014. do 13. svibnja 2022. godine iz bolničkog informacijskog sustava (BIS) i laboratorijskog informacijskog sustava (SAMSON, KlinLab). Vrijednosti parametara krvne slike izmjereni su na hematološkim analizatorima u laboratoriju Klinike za tumore (Sysmex XN-1000 i Sysmex XN-550). Za statističku obradu podataka korišteni su Microsoft Excel i Medcalc (verzija 22.009).

Prikupljena podaci uključuju: dijagnozu, datum operacije, menopauzalni status, HE4, CA125, ROMA indeks, Ki-67% indeks, protok, volumen tumora, parametre krvne slike (broj leukocita, neutrofila, limfocita i monocita, hemoglobin, RDW, trombociti i MPV), biokemiju (ukupni proteini, albumin, bilirubin, ureja, kreatinin, glukoza, ALP, AST, ALT, LDH, GGT, Fe, K, Na, Ca, P, Mg) i TSH.

U istraživanje su uključene pacijentice s rakom jajnika koje su operirane (s poznatim datumom operacije) i za koje su bili dostupni podaci o preživljenju ili smrtnom ishodu u periodu prikupljanja podataka. Isključene su pacijentice s nepotpunim podacima krvne slike, one koje nisu operirane ili one za koje se ne zna točan datum operacije te one s nepoznatim ishodom nakon operacije zbog gubitka kontakta s pacijenticom. Na temelju navedenih kriterija u ovo retrogradno istraživanje uključeno je 36 pacijentica.

Napravljena je deskriptivna statistika osnovnih hematoloških parametara (broj leukocita, limfocita i trombocita) i izvedenih hematoloških parametara (omjer neutrofila i limfocita (NLR), omjer trombocita i limfocita (PLR) i indeks sustavnog imunogenog odgovora (SII)). Kolmogorov-Smirnovim testom ispitana je normalnost distribucije. Prikupljeni predoperativni podaci će se dalje koristiti za ispitivanje njihove prognostičke vrijednosti liječenja, tijeka bolesti i ukupnog preživljenja.

Granične vrijednosti NLR i PLR omjera, za statističku obradu, su preuzete iz istraživanja Yun i sur. „Neutrophil–Lymphocyte and Platelet–Lymphocyte Ratios in Preoperative Differential Diagnosis of Benign, Borderline, and Malignant Ovarian Tumors“ iz 2022. godine. Granična vrijednost SII indeksa je preuzeta iz istraživanja Nie i sur. „Systemic immune-inflammation index predicts prognosis in patients with epithelial ovarian cancer: A retrospective study“ iz 2019. godine. Kaplan-Meier krivulje su korištene za određivanje sveukupnog preživljenja skupine pacijentica s niskim i visokim NLR i PLR omjerom te

niskim i visokim SII indeksom. Dobivene krivulje preživljenja, za dvije skupine pacijentica, uspoređivane su Logrank testom.

## 4. Rezultati i rasprava

### 4.1. Rezultati statističke obrade podataka

U Tablici 1. su navedeni podaci deskriptivne statistike osnovnih hematoloških parametara (broj leukocita, neutrofila, limfocita i trombocita). Kolmogorov-Smirnov testom normalne distribucije određena je P - vrijednosti ispitivanih hematoloških parametara. Vrijednosti leukocita, neutrofila, limfocita i trombocita ne slijede normalnu distribuciju ( $P < 0,05$ ).

Tablica 1. Deskriptivna statistika osnovnih hematoloških parametara

	Medijan (95% CI)	Min - max	Interkvartilni raspon (Q1 – Q3)	P-vrijednost*
Leukociti ( $\times 10^9/L$ )	7,20 (6,81 – 7,75)	3,07 – 16,82	5,63 – 8,59	0,0186
Neutrofil ( $\times 10^9/L$ )	4,69 (4,17 – 5,12)	1,78 – 12,47	3,39 – 5,94	0,0212
Limfociti ( $\times 10^9/L$ )	1,79 (1,64 – 1,87)	0,55 – 67,00	1,37 – 2,18	< 0,0001
Trombociti ( $\times 10^9/L$ )	253,00 (246,00 – 280,00)	25,00 – 660,00	217,50 – 317,75	< 0,0001

\*Kolmogorov-Smirnov test normalne distribucije

U Tablici 2 je prikazana deskriptivna statistika izvedenih hematoloških parametara (omjer neutrofila i limfocita – NLR, omjer trombocita i limfocita – PLR, indeks sustavnog imunosno-upalnog odgovora- SII). Kolmogorov-Smirnov testom normalne distribucije dobivena je P-vrijednost izvedenih hematoloških parametara. Vrijednosti izvedenih hematoloških parametara ne slijede normalnu distribuciju ( $P < 0,05$ ).

Tablica 2. Deskriptivna statistika izvedenih hematoloških parametara

	Medijan (95% CI)	Min - max	Interkvartilni raspon (Q1 – Q3)	P-vrijednost*
NLR	2,45 (2,26 – 2,76)	0,09 – 11,18	2,02 – 3,43	< 0,0001
PLR	152,31 (136,04 – 164,22)	4,37 – 618,06	119,14 – 205,94	< 0,0001
SII	635,98 (592,91 – 718,90)	25,58 – 4147,45	453,28 – 1000,52	< 0,0001

\*Kolmogorov-Smirnov test normalne distribucije



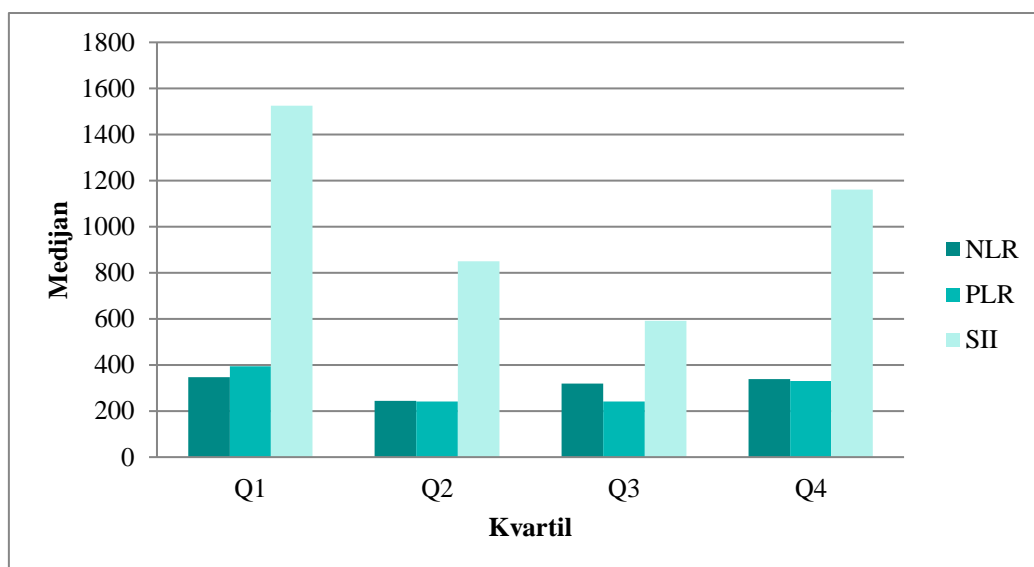
U Tablici 3 su uvrštene pacijentice, na temelju vremena preživljenja (u mjesecima), raspoređene u četiri istobrojčane skupine – kvartile. Pridružene su im vrijednosti NLR omjera, PLR omjera i SII indeksa opisane deskriptivnom statistikom. Četiri podskupine su uspoređene Kruskal-Wallis testom i nije potvrđena statistički značajna razlika ni u jednoj od skupina ( $p < 0,05$ ).

Tablica 3. Deskriptivna statistika izvedenih hematoloških parametara po kvartilima vremena preživljenja

		Q1 1-12	Q2 13-29	Q3 29-48	Q4 49-88	p – vrijednost*
NLR	medijan	3,48	2,45	3,19	3,40	0,82145
	min	2,06	1,67	0,64	2,07	
	max	11,18	9,66	5,91	6,91	
PLR	medijan	395	242	242	329,00	0,93859
	min	202	162	185	239,00	
	max	541	571	440	488,00	
SII	medijan	1524,00	851,20	590,70	1159,70	0,98677
	min	558,90	269,80	153,50	520,10	
	max	4147,40	3468,80	1997,50	3373,20	

\* Kruskal-Wallis test

Na Slici 1. je prikazana usporedba medijana NLR omjera, PLR omjera i SII indeksa prema kvartilu preživljenja.



Slika 1. Prikaz medijana vrijednosti NLR, PLR i SII prema kvartilu preživljenja (NLR vrijednosti pomnožene sa 100 za lakšu usporedivost)

U Tablici 4 su vrijednosti NLR omjera, PLR omjera i SII indeksa opisane deskriptivnom statistikom i raspoređene po kvartilima vrijednosti proliferacijskog indeksa Ki-67. Četiri podskupine su uspoređene Kruskal-Wallis testom i nije potvrđena statistički značajna razlika ni u jednoj od skupina ( $p < 0,05$ ).

Tablica 4. Deskriptivna statistika izvedenih hematoloških parametara po kvartilima vrijednosti proliferacijskog indeksa Ki-67

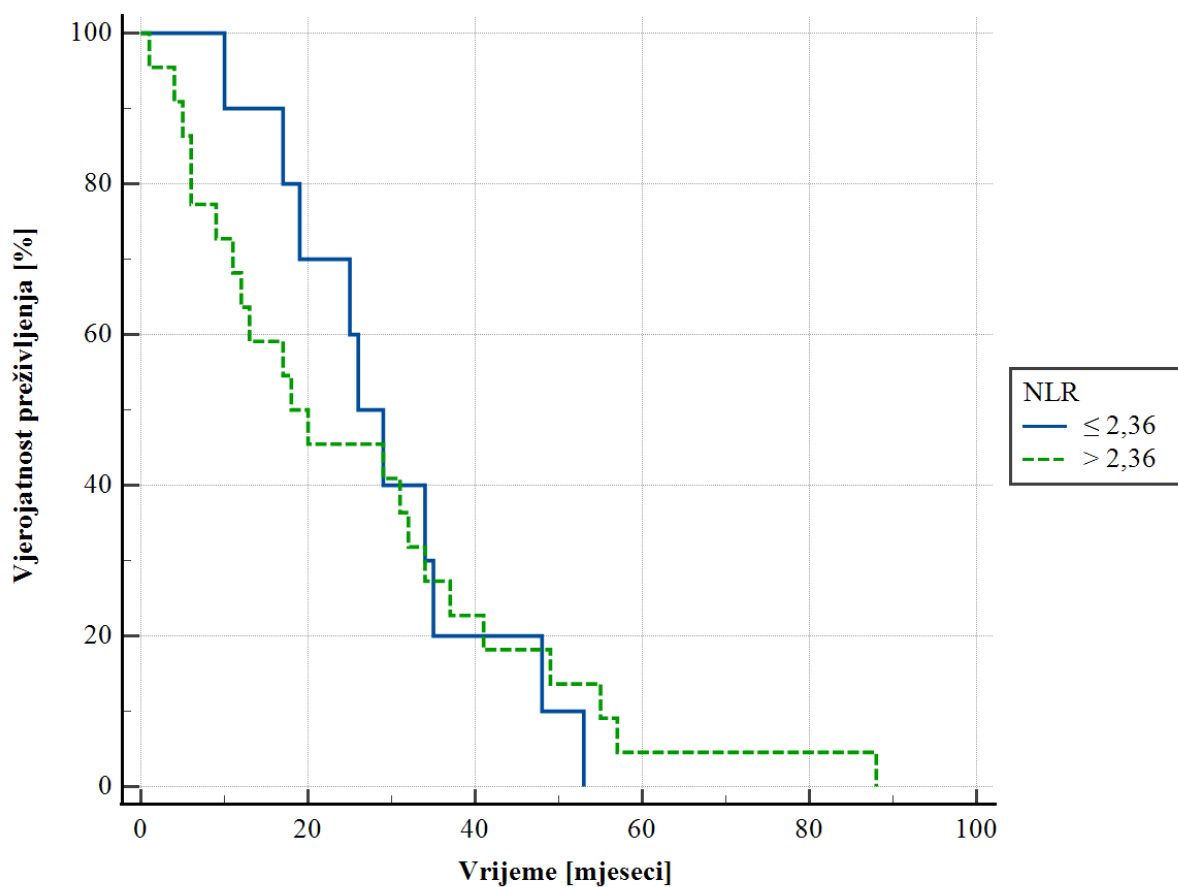
		Q1 0-19	Q2 21-31	Q3 34-58	Q4 59-95	p – vrijednost*
NLR	medijan	2,55	3,82	3,08	3,35	0,77006
	min	2,07	2,31	0,64	1,23	
	max	11,18	8,36	9,66	10,36	
PLR	medijan	181,5	259,1	183,8	174,5	0,84101
	min	104,3	159,8	31,0	101,3	
	max	553,7	618,1	324,7	456,3	
SII	medijan	603,6	1345,2	1057,4	1169,6	0,86301
	min	413,5	851,2	153,5	296,7	
	max	4147,4	3720,7	2288,8	3024,9	

\* Kruskal-Wallis test

Na Slici 2. je prikazana usporedba Kaplan-Meier krivulja sveukupnog preživljenja za skupinu pacijentica s niskim i visokim NLR omjerom pri graničnoj vrijednosti 2,36. Logrank testom je pokazano da nema značajne razlike u sveukupnom preživljenju između skupine pacijentica s NLR omjerom ispod i NLR omjerom iznad odabrane granične vrijednosti ( $P = 0.9869$ ).

Prema krivulji, vjerojatnost preživljenja pacijentica s NLR omjerom manjim ili jednakim graničnoj vrijednosti ( $\leq 2,36$ ), 12 mjeseci nakon operacije je oko 90%. Nakon 36 mjeseci vjerojatnost preživljenja za istu skupinu pacijentica opada na 20%. Stopa preživljenja nakon 60 mjeseci je za ispitivanu skupinu 0%.

Za pacijentice u skupini s NLR omjerom iznad granične vrijednosti ( $> 2,36$ ), vjerojatnost preživljenja 12 mjeseci nakon operacije je oko 64%. 36 mjeseci nakon operacije vjerojatnost preživljenja za ovu skupinu pacijentica je oko 25%. Nakon 60 mjeseci, vjerojatnost preživljenja za ispitivanu skupinu je oko 4,5%.

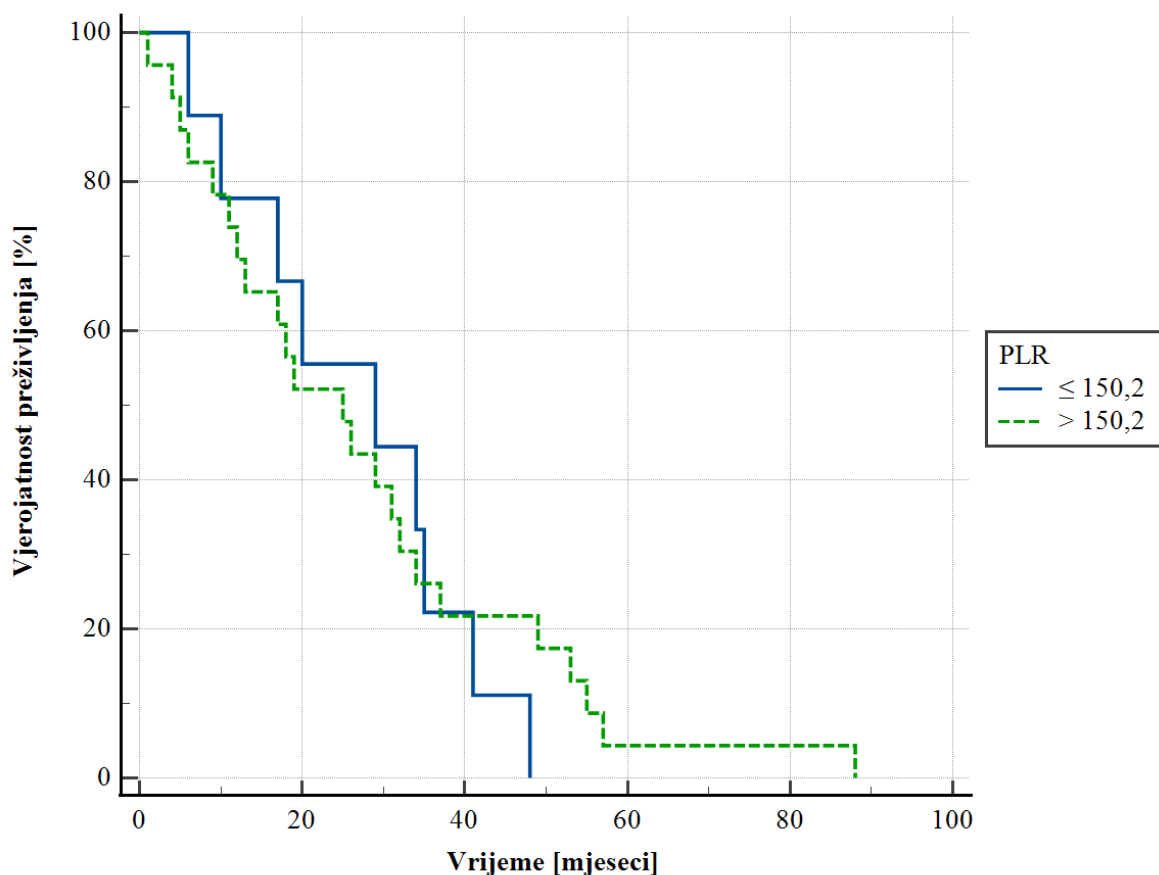


Slika 2. Kaplan-Meier krivulja sveukupnog preživljenja skupine pacijentica s niskim i visokim NLR omjerom

Slika 3. prikazuje usporedbu Kaplan-Meier krivulja sveukupnog preživljenja za skupinu pacijentica s niskim i visokim PLR omjerom pri graničnoj vrijednosti 150,2. Između skupine pacijentica s PLR omjerom ispod i PLR omjerom iznad odabrane granične vrijednost nema značajne razlike u sveukupnom preživljenju (Logrank test:  $P = 0,7459$ ).

Prema krivulji, vjerojatnost preživljenja pacijentica s PLR omjerom manjim ili jednakim graničnoj vrijednosti ( $\leq 150,2$ ), 12 mjeseci nakon operacije je oko 77%. Nakon 36 mjeseci vjerojatnost preživljenja za istu skupinu pacijentica opada na 22%. Stopa preživljenja nakon 60 mjeseci je za ispitivanu skupinu 0%.

Za pacijentice u skupini s PLR omjerom iznad granične vrijednosti ( $> 150,2$ ), vjerojatnost preživljenja 12 mjeseci nakon operacije je oko 70%. 36 mjeseci nakon operacije vjerojatnost preživljenja za ovu skupinu pacijentica je oko 22%. Nakon 60 mjeseci, vjerojatnost preživljenja za ispitivanu skupinu je oko 4,4%.

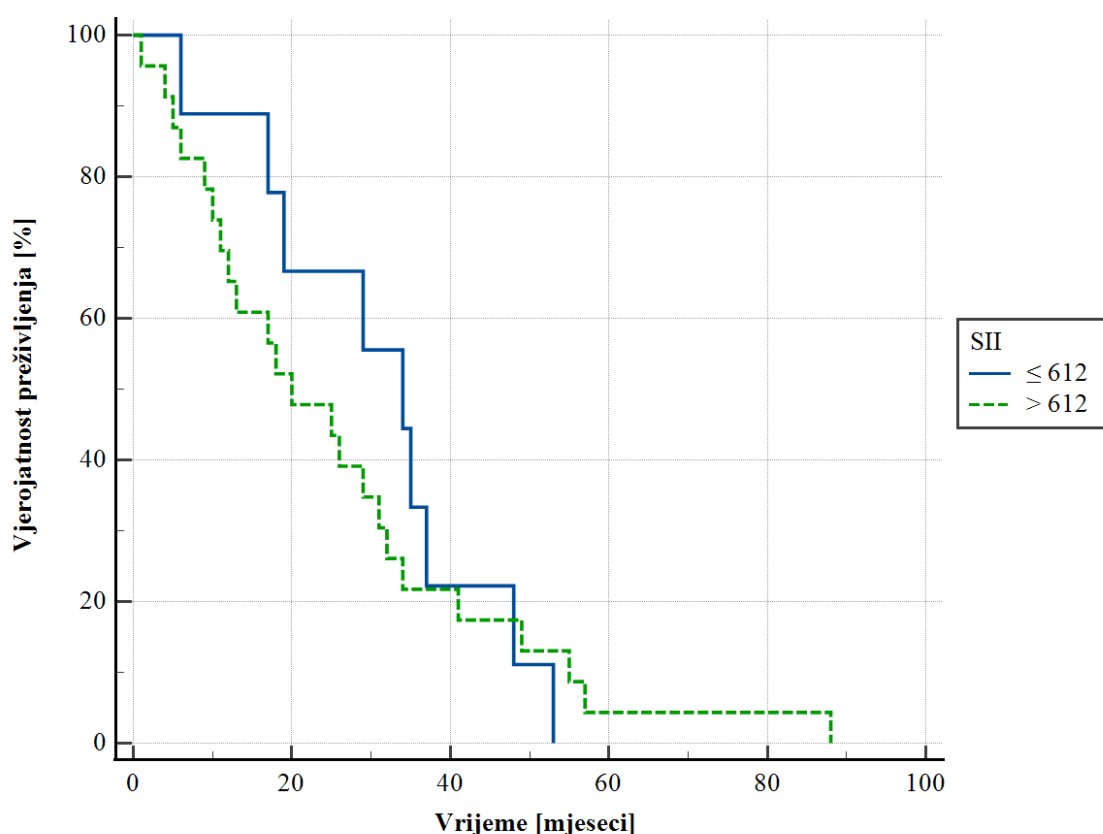


Slika 3. Kaplan-Meier krivulja sveukupnog preživljenja skupine pacijentica s niskim i visokim PLR omjerom

Na Slici 4. je prikazana usporedba Kaplan-Meier krivulja sveukupnog preživljenja za skupinu pacijentica s niskim i visokim SII indeksom pri graničnoj vrijednosti 612. Između skupine pacijentica sa SII indeksom ispod i SII indeksom iznad odabrane granične vrijednost nema značajne razlike u sveukupnom preživljenju (Logrank test:  $P = 0,6901$ ).

Prema krivulji, vjerojatnost preživljenja pacijentica sa SII omjerom manjim ili jednakim graničnoj vrijednosti ( $\leq 612$ ), 12 mjeseci nakon operacije je oko 89%. Nakon 36 mjeseci vjerojatnost preživljenja za istu skupinu pacijentica opada na 33%. Stopa preživljenja nakon 60 mjeseci je za ispitivanu skupinu 0%.

Za pacijentice u skupini sa SII omjerom iznad granične vrijednosti ( $> 612$ ), vjerojatnost preživljenja 12 mjeseci nakon operacije je oko 65%. 36 mjeseci nakon operacije vjerojatnost preživljenja za ovu skupinu pacijentica je oko 22%. Nakon 60 mjeseci, vjerojatnost preživljenja za ispitivanu skupinu je oko 4,4%.



Slika 4. Kaplan-Meier krivulja sveukupnog preživljenja skupine pacijentica s niskim i visokim SII omjerom

U Tablici 5. su navedene vjerojatnosti preživljenja pacijentica prema NLR, PLR i SII vrijednostima manjim ili jednakim i većim od odabrane granične vrijednosti, za 12, 36 i 60 mjeseci nakon operacije.

Tablica 5. Vjerojatnost preživljenja [%] pacijentica 12, 36 i 60 mjeseci nakon operacije prema NLR, PLR I SII vrijednostima manjim ili jednakim i većim od odabrane granične vrijednosti

[mjeseci]	NLR		PLR		SII	
	≤ 2,36	> 2,36	≤ 150,2	> 150,2	≤ 612	> 612
12	90 %	64 %	77 %	70 %	89 %	65 %
36	20 %	25 %	22 %	22 %	33 %	22 %
60	0 %	4,5 %	0 %	4,4 %	0 %	4,4 %

## 4.2. Rasprava

Petogodišnja stopa preživljenja za pacijentice s uznapredovalim rakom jajnika (III ili IV stadij) je < 30%, dok je za pacijentice u ranim stadijima 95%. Predviđanje preživljenja, rana dijagnoza, diferencijalna dijagnoza i predviđanje odgovora na liječenje potrebni su za oboljele od raka jajnika. Stoga su hitno potrebni pouzdani biljezi za usmjeravanje dijagnoze i mogućnosti liječenja za pacijentice i liječnike. Primarni izazov je postavljanje dijagnoze raka jajnika. Nekoliko kliničko-patoloških čimbenika, uključujući histologiju, stadij tumora, zaostalu bolest nakon kirurškog uklanjanja mase i odgovor na kemoterapiju, predloženi su za predviđanje ishoda raka jajnika. Međutim, trenutačno postoje proturječni dokazi o pouzdanosti ovih čimbenika za točno predviđanje preživljenja kada se koriste prije potpunih ishoda primarnog liječenja pacijentica (Okunade i sur, 2023).

Čak i prije pojave raka jajnika, tumorske stanice potiču tijelo na stvaranje okruženja pogodnog za nastanak i razvoj tumora, uključujući i upalno mikrookruženje. Britanski kirurg Stephen Paget prvi je iznio teoriju "sjeme-tlo", koja je postavila temelje za koncept mikrookruženja tumora. To je iznimno složena stanična mreža u kojoj različiti upalni čimbenici koje izlučuju tumorske i stromalne stanice grade upalno mikrookruženje. Ovo

upalno mikrokruženje uvelike utječe na maligne karakteristike tumora reguliranjem bioloških procesa uključenih u njihov razvoj. To objašnjava zašto čak i pacijenti s rakom jajnika, koji su dijagnosticirani i liječeni u ranim stadijima, u konačnici postižu loše rezultate u borbi s ovom bolesti. Stoga je procjena upalnih odgovora presudna u prognozi raka jajnika. Nekontrolirana upala igra važnu ulogu u poticanju i promicanju tumora, a stanje upale odražava se u promjenama upalnih biljega u krvi (Zhang i sur, 2023).

U tumorskom mikrokruženju (TME), neutrofilu izlučuju reaktivne kisikove vrste (ROS), proteinaze i VEGF za izravnu regulaciju proliferacije tumorskih stanica i metastaza te angiogeneze. Osim toga, neutrofilu također neizravno reguliraju TME proizvodnjom onkogenih citokina i kemokina kao što su interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 i TNF- $\alpha$  za promicanje dodatnog regrutiranja i aktivacije upalnih stanica. Trombociti induciraju epitelnomezenhimalni prijelaz (EMT) i tumorske metastaze aktiviranjem sinergističke interakcije između TGF $\beta$ 1/Smad i NF- $\kappa$ B putova. Osim toga, trombociti također smanjuju anoikis (oblik programirane stanične smrti koja se javlja u stanicama ovisnim o usidrenju kada se odvoje od okolnog izvanstaničnoga matriksa) i potiču metastaziranje putem aktivacije YAP1 signalizacije. Limfociti imaju ključnu ulogu u pokretanju citotoksične stanične smrti za uklanjanje tumorskih stanica. Stoga, pacijenti s rakom s T-limfocitima koji infiltriraju tumorske mase imaju produženo preživljavanje specifično za bolest. U svjetlu bliske korelacije između upale i raka, nekoliko je studija istraživalo prognostičku vrijednost upalnih stanica kod različitih vrsta raka (Nie i sur, 2019).

Mjerljivi parametri u krvi koji odražavaju sustavnu upalu uključuju povećane razine leukocita i njihovih podtipova, povišene trombocite, povišen C-reaktivni protein (CRP) i sniženi albumin. Analiza ovih biomarkera ima prednost zbog niske cijene, lakog pristupa i manje traume, što može biti korisno za pacijente. Nadalje, ovi upalni biljezi mogu imati potencijal identificirati pacijentice, s visokorizičnim rakom jajnika, kao kandidate za intenzivnije liječenje. U usporedbi s pojedinačnim krvnim parametrima kao upalnim markerima, prediktivna vrijednost izvedenih hematoloških parametara, kao što su omjer neutrofila i limfocita (NLR), omjer trombocita i limfocita (PLR), omjer monocita i limfocita (MLR), indeks sustavnog imunoso-upalnog odgovora (SII), omjer albumina - C-reaktivnog proteina (CAR) i prognostički nutritivni indeks (PNI), je bolja zbog njihove osjetljivosti i stabilnosti. Istraživanjima je potvrđeno da predviđaju preživljenje, odgovor na liječenje i dijagnozu kod pacijenata s različitim tumorima jajnika, uključujući epitelni karcinom jajnika (EOC), serozni karcinom jajnika visokog stupnja (HGSOC) i karcinom jajnika svijetlih stanica (OCCC). Cramer i sur. izvijestili su da bi nam NLR, PLR i MLR mogli pomoći u

boljoj diferencijaciji benignih i malignih tumora i uvođenju promjena u režimu kemoterapije. NLR i PLR se također mogu koristiti za predviđanje udaljenih metastaza ginekoloških tumora (Zhang i sur, 2023).

Omjer neutrofila i limfocita (NLR), obećavajući prognostički čimbenik, je istražen u mnogim vrstama tumora. Međutim, mehanizam na kojem se temelji povezanost između visokog NLR-a i raznih vrsta raka je i dalje nejasan. Citokini koji promiču tumor mogli bi promijeniti razinu ekspresije gena povezanih s rakom i potaknuti normalne stanice da se transformiraju u tumorske stanice, a zatim pomoći invaziju i metastaziranje tumorskih stanica. Osim toga, uz pomoć citokina, stanice raka mogu olakšati regrutiranje neutrofila povezanih s tumorom, koji dodatno pomažu metastaziranje tumora. S druge strane, visok broj limfocita se pokazao kao povoljan čimbenik preživljavanja kod mnogih vrsta humanih karcinoma. Gore navedeni mehanizam mogao bi ukazivati na to da je visok NLR nepovoljan čimbenik u većini vrsta raka. NLR se lako računski dobiva iz rutinske pretrage krvi bez dodatnih troškova. A promjene NLR se lako otkrivaju u procesu liječenja karcinoma jajnika. Stoga je NLR obećavajući prediktor u personaliziranom liječenju te se sve više pažnje posvećuje otkrivanju uloge NLR u prognozi raka jajnika. Provedeno je nekoliko retrospektivnih studija kako bi se utvrdio učinak vrijednosti NLR omjera na ishod raka jajnika, ali s kontradiktornim rezultatima (Yun i sur, 2022).

Deskriptivnom statistikom podataka pacijentica prikupljenih na Klinici za tumore KBC Sestre milosrdnice u Zagrebu utvrđeno je da vrijednosti NLR omjera ne slijede normalnu razdiobu ( $P < 0,005$ ). Istraživanje Yun i sur. (2022) je izabrano za postavljanje kriterija graničnih vrijednosti NLR i PLR omjera za ovaj rad. Iako je Yun-ovo istraživanje uključilo veći broj pacijentica ( $N=630$ ), odabrano je zbog najsličnije raspodjele pacijentica, po vrsti tumora, ovome radu. U ovo ispitivanje je uključeno 36 pacijentica, od čega za 4 pacijentice nije poznat točan ishod u trenutku završetka prikupljanja podata te su isključene iz statističke obrade. Od 32 pacijentice, 10 ima vrijednost NLR omjera ispod odabrane granične vrijednosti ( $\leq 2,36$ ), a preostale 22 pacijentice imaju vrijednost NLR omjera iznad odabrane granične vrijednosti ( $> 2,36$ ).

Izrađena je usporedna Kaplan - Meier krivulja sveukupnog preživljenja (Slika 2.) za gore navedene skupine pacijentica kako bi se usporedila vjerojatnost preživljenja ovisno o vrijednosti NLR omjera. Logrank testom je pokazano da nema značajne razlike u sveukupnom preživljenju između skupine pacijentica s NLR omjerom ispod i NLR omjerom iznad odabrane granične vrijednosti ( $P = 0,9869$ ). Iz KM krivulja su očitane vjerojatnosti



preživljenja nakon 12, 36 i 60 mjeseci. Nakon 12 mjeseci, vjerojatnost preživljenja je očekivano viša za pacijentice s nižim NLR omjerom (oko 90%) u usporedbi s pacijenticama čija je vrijednost NLR omjera  $> 2,36$  (64%). Oko 30 mjeseci nakon operacije može se, usporedbom krivulja, uočiti podjednaka vjerojatnost preživljenja, a nakon 36 mjeseci vjerojatnost preživljenja je veća za pacijentice iz druge skupine, tj. za one čiji je NLR omjer iznad granične vrijednosti (25%) u odnosu na prvu skupinu (20%). Nakon 60 mjeseci vjerojatnost preživljenja za prvu skupinu pacijentica ( $NLR \leq 2, 36$ ) je 0%, a za drugu skupinu ( $NLR > 2, 36$ ) je 4,5%. Nakon 88 mjeseci je vjerojatnost preživljenja druge skupine pacijentica pala na 0%. Niža stopa preživljenja prve skupine u zadnjem vremenskom kvartilu (Q4) moguća je posljedica značajno manjeg broja pacijentica s NLR vrijednostima ispod granične vrijednosti (10) u odnosu na drugu skupinu pacijentica s vrijednostima NLR omjera iznad granične vrijednosti (22).

Napravljen je i dijagram rasipanja kako bi se ispitala korelacija vrijednosti NLR omjera i vjerojatnosti preživljenja. Jednadžba pravca ( $y=5,341x$ ) i koeficijent determinacije ( $R^2= -0,73$ ) ukazuju da korelacija ne postoji iako bi, prema dostupnim literaturnim radovima, korelacije, između NLR omjera i vjerojatnosti preživljenja, trebalo biti.

Zbog malog uzorka ispitivanih pacijentica, na temelju dobivenih rezultata nismo u mogućnosti donositi konkretne zaključke, već samo raspravljati o trendovima. No, možemo uočiti da je nakon jedne godine značajno veća vjerojatnost preživljenja pacijentica s nižim vrijednostima NLR omjera što je u skladu s literaturnim podacima velikog broja radova. Povišen broj neutrofila je povezan s upalnim stanjem što je jedan od glavnih preduvjeta za stvaranje pogodnog mikrookoliša za razvoj i rast tumora, kao i nizak broj limfocita čija je uloga zaštita domaćina od štetnog djelovanja raka. Iz tog razloga bi niže predoperativne vrijednosti NLR omjera trebale biti dobar prognostički biljeg.

Što je razdoblje nakon operacije duže, vjerojatnost preživljenja drastično opada za obje ispitivane skupine, a skupina pacijentica s višim vrijednostima NLR omjera pokazuje veću stopu preživljenja pet godina nakon operacije. Zbog ograničenih podataka, ne možemo znati je li smrtni ishod pacijentica posljedica raka jajnika ili nekog drugog komorbiditeta.

Yun i sur. (2022) su uspoređivali vrijednosti predoperativnih računskih hematoloških parametara, omjer neutrofila i limfocita (NLR) i omjer trombocita i limfocita (PLR), pacijentica s benignim i graničnim tumorima u odnosu na pacijentice s malignim tumorom. Prema rezultatima njihovog istraživanja, NLR je značajno viši kod pacijentica s malignim, nego kod pacijentica s benignim ili graničnim tumorima. Također su pokazali da je NLR statistički viši u uznapredovalom u odnosu na lokalizirani rak jajnika ( $P = 0.043$ ). Yun i sur.

(2022) su na temelju svojih rezultata zaključili da povišene vrijednosti NLR ukazuju da je veća vjerojatnost da pacijentica ima maligni tumor te da granični tumori ne pokazuju povišenje vrijednosti NLR s obzirom na to da ne potiču sistemsku upalu poput malignih tumora. Polat i sur. su došli do istih zaključaka (Yun i sur, 2022).

Zhou i sur. (2017) su proveli meta-analizu koja je obuhvatila 16 studija i 4 910 pacijentica. Rezultati su pokazali da je povišeni NLR značajno povezan s lošim OS te su na temelju ove meta-analize otkrili je da bi povišene vrijednosti NLR omjera prije liječenja mogle biti predikativni čimbenik loše prognoze kod pacijentica s rakom jajnika.

Prodromidou i sur. (2017) su napravili sustavni pregled osamnaest studija koje su uključivale 3453 pacijentica. Zaključili su da su i NLR i PLR obećavajući čimbenici probira i prognostički čimbenici epitelnog karcinoma jajnika. Međutim, stvarne dijagnostičke granične vrijednosti ispitivanih omjera još nisu definirane. Unatoč njihovoj ograničenoj osjetljivosti i specifičnosti (otkrivaju 55-80% žena s rakom jajnika), mogli bi biti korisni u budućnosti kao pomoćni biomarkeri za otkrivanje i nadzor bolesti.

Chen i sur. (2009) su istražili dijagnostičku vrijednost NLR kod epitelnog raka jajnika i pronašli da je predoperativni NLR pacijentica koje boluju od malignog raka jajnika značajno viši u usporedbi s NLR vrijednostima pacijentica s benignim rakom jajnika, benignim ginekološkim bolestima i zdravim kontrolama (Yildirim i sur, 2015).

Yildirim i sur. (2015) su u svojem istraživanju zapazili značajnu statističku razliku u vrijednosti NLR između grupa koje uključuju rak jajnika, endometrija, ciste i benigne tumore jajnika.

Chen i sur. (2017) su proveli meta istraživanje koje je obuhvatilo jedanaest istraživanja s ukupno 2 892 pacijentice. Rezultati njihovog istraživanja su pokazali da su povišene vrijednosti NLR značajno povezane s lošijim preživljavanjem bez progresije bolesti (eng. progression free survival, PFS) u usporedbi s niskim NLR. Istraživanja Badora-Rybicka i sur. (2015) i Yang i sur. (2017) su također potvrdili da je povišen predoperativni NLR negativni prognostički faktor za PFS kod pacijentica s rakom jajnika te su došli do zaključka da je visok NLR povezan s kraćim OS u usporedbi s niskim NLR prije operacije. Međutim, Zhang i sur. (2015) su došli do suprotnih zaključaka, to jest da je viši NLR dobar prognostički faktor za PFS i da je povezan s duljim OS za oboljele od raka jajnika (Chen i sur, 2017).

Zhang i sur. (2023) su obuhvatili 36 radova o NLR u svojem istraživanju i 21 rad je pokazao da NLR ima nezavisnu prediktivnu vrijednost u predviđanju preživljenja kod pacijentica s rakom jajnika. Radovi su obuhvatili pacijentice s epitelnim rakom jajnika, HGSOE i OCCO koje su podvrgnute operaciji ili kemoterapiji. Cho i sur. (2009) su zaključili,

a to su kasnije potvrdili Li i sur. (2014), da predoperativne visoke vrijednosti NLR predviđaju loš OS kod pacijentica koje su operirane. Wang i sur. (2016) su utvrdili ulogu visokog predoperativnog NLR kao prediktivne vrijednosti za loš OS i PFS pacijentica s rakom jajnika. Nekoliko studija se posvetilo važnosti NLR u ranom postavljanju dijagnoze i predviđanju odgovora na liječenje. Medina i sur. (2015) su pokazali da se NLR može koristiti za postoperativno praćenje pacijentica, no ne može se koristiti za otkrivanje komplikacija. 2014. i 2015. Yildirim i sur. su pokazali da se predoperativni NLR može koristiti za rano otkrivanje malignih tumora jajnika te da bi mogao poslužiti za predviđanje patoloških dijagnoza adneksalnih masa. Također su zaključili da razlika u predoperativnim NLR vrijednostima može olakšati diferencijalnu dijagnozu benignih i malignih tumora, što je uočeno i u brojnim drugim studijama. Chen i sur. (2019) su potvrdili uporabu NLR u diferencijalnoj dijagnozi raka jajnika i endometrioze. Abu-Shawer i sur. (2019) su u svojem istraživanju obuhvatili 264 pacijentice s FIGO III i IV ginekološkim karcinomima (endometrij, jajnik i vrat maternice) i uočili da je početni NLR bio prediktivni biljeg za prisutnost udaljenih metastaza (Zhang i sur, 2023).

Kokcu i sur. (2014) su u svojem istraživanju podijelili pacijentice u dvije grupe: rani stadij (I i II) i uznapredovali stadij (III i IV) te su usporedili hematološke parametre između ranog i uznapredovalog stadija epitelnog karcinoma jajnika. Rezultati su pokazali značajno višu vrijednost NLR, PLR i broja trombocita u grupi pacijentica s uznapredovalim stadijem bolesti, a između ostalih hematoloških parametara nije uočena značajna razlika. Također su procijenili da postoji izravna, značajna povezanost vrijednosti NLR, PLR i broja trombocita i vrijednosti tumorskog biljega CA 125. U Kokcovom radu su navedeni i rezultati prijašnjih istraživanja nekolicine drugih autora (Cho i sur, 2009; Thavaramara i sur, 2011; Williams i sur, 2014) koja su ispitala odnos između broja neutrofila, broja limfocita, NLR omjera i prognoze raka jajnika. Uočili su porast u broju neutrofila i pad broja limfocita što dovodi do povišenja vrijednosti NLR, a to je povezano s agresivnijim bolestima. Cho i sur. (2009) su uočili da su pomoću NLR otkriveni slučajevi koji su prema vrijednostima CA 125 bili negativni te da je NLR osjetljiviji pri predviđanju preživljavanja od CA 125. U skladu s ovom studijom, Williams i sur. (2014) spominju izravnu povezanost vrijednosti CA 125 s povišenim neutrofilima i obrnutu povezanost s vrijednostima limfocitima. I Kokcu i sur. (2014) su uočili izravnu povezanost između NLR i CA 125 kod epitelnog raka jajnika, no u usporedbi s gore spomenutim istraživanjima, NLR nije pokazao statističku značajnost kao neovisan čimbenik pri diferencijaciji ranog i uznapredovalog stadija bolesti i s toga nije značajan u prognozi bolesti (Kokcu i sur, 2014).

Trombocitoza je često uzrokovana reaktivnim procesima, poput akutne infekcije, oštećenja tkiva, kronične upale, operacije, nedostatka željeza, povratnog učinka nakon supresije koštane srži i malignosti. Iako trombocitoza nije nalaz specifičan za malignu bolest, povezanost između trombocita i raka u stalnom je porastu. Kada je riječ o povezanosti raka i trombocitoze, također su objavljena različita istraživanja o mehanizmu interakcije. Proizvodnja trombopoetskih citokina u jetri i trombocitoza uzrokovani su IL-1, IL-3, IL-4, IL-11 i trombocitnim faktorom 4 iz tumorskog tkiva domaćina (Yun i sur, 2022).

Budući da je paraneoplastična trombocitoza zapažena u mnogim vrstama karcinoma, sumnja se da trombociti pridonose progresiji raka i lošem preživljavanju. Trombocitoza je povezana s povišenim CA 125, uznapredovalim stadijem bolesti i lošom prognozom (Kokcu i sur, 2014).

Deskriptivnom statistikom podataka pacijentica prikupljenih na Klinici za tumore KBC Sestre milosrdnice u Zagrebu utvrđeno je da vrijednosti PLR omjera ne slijede normalnu razdiobu ( $P < 0,005$ ). Od 32 pacijentice, 9 ima vrijednost PLR omjera ispod odabrane granične vrijednosti ( $\leq 150,2$ ), a 23 pacijentice imaju vrijednost PLR omjera iznad odabrane granične vrijednosti ( $> 150,2$ ).

Dizajnirana je usporedna Kaplan - Meier krivulja sveukupnog preživljenja (Slika 3.) za gore navedene skupine pacijentica kako bi se usporedila vjerojatnost preživljenja ovisno o vrijednosti PLR omjera. Logrank testom je pokazano da nema značajne razlike u sveukupnom preživljenju između skupine pacijentica s PLR omjerom ispod i PLR omjerom iznad odabrane granične vrijednosti ( $P = 0,7459$ ). Iz KM krivulja su očitane vjerojatnosti preživljenja nakon 12, 36 i 60 mjeseci. Nakon 12 mjeseci, vjerojatnost preživljenja je nešto viša za pacijentice s nižim PLR omjerom (oko 77%) u usporedbi s pacijenticama čija je vrijednost PLR omjera  $> 150,2$  (64%). 36 mjeseci nakon operacije vjerojatnost preživljenja je podjednaka (oko 22%) i za prvu ( $PLR \leq 150,2$ ) i za drugu ( $PLR > 150,2$ ) skupinu. Nakon 60 mjeseci vjerojatnost preživljenja za prvu skupinu pacijentica je 0%, a za drugu skupinu 4,4%. Nakon 88 mjeseci vjerojatnost preživljenja druge skupine pacijentica pala je na 0%. Značajno manji broj pacijentica u prvoj skupini (9) u odnosu na drugu skupinu (23) bi mogao objasniti nižu vjerojatnost preživljenja prve skupine u zadnjem vremenskom kvartilu (Q4).

Nadalje, napravljen je i dijagram rasipanja kako bi se ispitala korelacija vrijednosti PLR omjera i vjerojatnosti preživljenja. Prema jednadžbi pravca ( $y=0,108x$ ) i koeficijentu determinacije ( $R^2 = 0,45$ ) ispitivane vrijednosti ne koreliraju, što je suprotno od očekivanog s obzirom na rezultate drugih studija.

Zbog malog uzorka ispitivanih pacijentica, na temelju dobivenih rezultata se ne mogu donositi konkretni zaključci. Prema rezultatima brojnih drugih istraživanja, provedenih na većem

uzorku pacijentica, za očekivati je višu stopu preživljenja za pacijentice s nižim vrijednostima PLR omjera. Trombociti, kao i neutrofili, pospješuju razvoj tumora. Iz tog razloga bi niže predoperativne vrijednosti PLR omjera trebale biti dobar prognostički biljeg.

Što je razdoblje nakon operacije duže, vjerojatnost preživljenja drastično opada za obje ispitivane skupine, a skupina pacijentica s višim vrijednostima PLR omjera pokazuje veću stopu preživljenja pet godina nakon operacije.

Yun i sur. (2022) su pokazali da je PLR značajno viši kod pacijentica s malignim, nego kod pacijentica s benignim ili graničnim tumorima. Također su pokazali da je PLR statistički viši u uznapredovalom u odnosu na lokalizirani rak jajnika.

Yildirim i sur. (2015) su svojim istraživanjem došli do zaključka da su PLR vrijednosti najniže među pacijenticama s jednostavnim cistama, a da su najviše u grupi pacijentica s dijagnosticiranim epitelnim rakom jajnika. Zapanili su statistički značajnu razliku između PLR vrijednosti benignih i malignih tumora jajnika.

Rezultati istraživanja Huanga i sur. (2021) su pokazali da su vrijednosti PLR više kod pacijentica s malignim u odnosu na pacijentice s benignim tumorima i ta je razlika statistički značajna. Time se PLR pokazao kao koristan indikator predviđanja benignih i malignih tumora jajnika prije operacije. Svojim istraživanjem su također pokazali da je PLR povišen u višim stadijima malignih tumora, nego u nižim stadijima, čime su potvrdili rezultate prijašnjih istraživanja. Analiza ROC krivulja je pokazala da bi se vrijednosti PLR mogle koristiti za predviđanje različitih stadija malignosti raka jajnika kao i CA 125 i CA15-3.

Zhang i sur. (2023) su u svojem istraživanju proučili 10 radova usmjerenih na prediktivnu vrijednost PLR za predviđanje preživljenja pacijentica s rakom jajnika. Asher i sur. (2011) su, po prvi put, predložili da bi PLR mogao biti novi neovisni prognostički biljeg za rak jajnika te su u svojem istraživanju zaključili da visoke predoperativne vrijednosti PLR ukazuju na lošiji OS. Do istog zaključka je došla i nekolicina drugih autora ( Wang i sur, 2016; Hu i sur, 2016; ceran i sur, 2019; Chon i sur, 2021). Zhang i sur. (2015), Miao i sur. (2016) i Farolf i sur. (2018) su pokazali važnost PLR u predviđanju PFS, a ne samo OS. Jeerakornpassawat i sur. (2020) su svojim istraživanjem potvrdili da je visok PLR potencijalni neovisni prediktivni biljeg lošijeg ishoda pacijentica oboljelih od raka jajnika, jajovoda i primarnog peritonealnog karcinoma liječenog kemoterapijom na bazi platine. Njihovi rezultati predlažu da visok PLR predviđa lošiji OS i PFS kod pacijentica s rakom jajnika. PLR je potencijalno manje zahvaćen infekcijom i autoimunim bolestima, nego NLR obzirom da se za izračunavanje PLR omjera koriste predoperativne vrijednosti trombocita. Prema Raungkaewmanee i sur. (2012) PLR bi mogao predvidjeti stadij i postoperacijski ishod

pacijentica s rakom jajnika. Nekoliko radova (Ashrafganjoei T i sur, 2016; Sastra i sur, 2022) je također pokazalo kako bi PLR mogao predvidjeti ishod operacije pacijentica s rakom jajnika. Abu-Shawer i sur. (2019) su pokazali da je početna vrijednost PLR biljeg za predviđanje udaljenih metastaza kod pacijentica s III i IV stadijem ginekoloških karcinoma. Yildirim i sur. (2014, 2015) su objavili kako bi PLR mogao imati prediktivnu ulogu u ranom postavljanju dijagnoze raka jajnika te kako bi mogao učinkovito predvidjeti patološku dijagnozu adneksalnih masa u raku jajnika. Ozaksit i sur. (2015), Polat i sur. (2016) i Eo i sur. (2018) su pokazali da je predoperativni PLR prediktivni biljeg malignog tumora jajnika. Wang i sur. (2021) i Li i sur. (2021) su zaključili da se vrijednosti predoperativnog PLR mogu koristiti za predviđanje relapsa raka jajnika (Zhang i sur, 2023).

Kokcu i sur. (2014) su u svojem istraživanju pokazali statističku značajnost pri uporabi PLR za diferenciranje stadija bolesti, dok ostali hematološki parametri, uključujući CA 125, nisu pokazali dovoljnu osjetljivost za razlikovanje skupina prema stadiju bolesti. Također su uočili da PLR ima bolju prognostičku vrijednost u odnosu na druge komponente iz krvi, uključujući broj trombocita i NLR. Asher i sur. (2011) i Unal i sur. (2013) su zapazili značajnu povezanost između PLR i lošije stope preživljenja kod pacijentica u uznapredovalom stadiju bolesti. Topcu i sur. (2014) u svojem istraživanju iznose kako bi predoperativne vrijednosti CA 125, broj trombocita i PLR mogli biti dobri prognostički čimbenici, dok je NLR neučinkovit biljeg svojstava malignih masa u zdjelici. U skladu s tim istraživanje, Kokcu i sur. (2014) su u svojem radu pokazali značajni porast PLR u uznapredovalom stadiju bolesti što je, također, bilo izravno povezano s CA 125. Osim toga, identificirali su PLR kao jedini neovisni čimbenik za razlikovanje ranog od uznapredovalog stadija bolesti (Kokcu i sur, 2014).

Nedavno su Hu i sur. konstruirali novi pokazatelj upale nazvan indeks sustavnog imunosno-upalnog odgovora (SII), koji obuhvaća upalne biljege uključujući broj limfocita, neutrofila i trombocita. Prognostička vrijednost SII je dokazana u različitim vrstama raka. SII može sveobuhvatno odražavati upalni i imunološki status pacijenata oboljelih od raka jer integrira više upalnih i imunoloških biljega od NLR i PLR (Nie i sur, 2019).

Povišen SII odražava neutrofiliju u mikrookolišu tumora (potiče invaziju tumorskih stanica, migraciju i angiogenezu što posljedično vodi do supresije antitumorske imunosne reakcije i progresije raka), trombocitozu (trombociti su visoko reaktivni stanični medijatori imuniteta, primarne hemostaze i upale što ima važnu ulogu u rastu i metastaziranju tumora) i limfopeniju (uzrokuje slabu i nedovoljnu imunosnu reakciju na tumor) (Okunade i sur, 2023).

Istraživanje Nie i sur. (2019) je izabrano za postavljanje kriterija granične vrijednosti SII indeksa. Deskriptivnom statistikom podataka pacijentica prikupljenih na Klinici za tumore KBC Sestre milosrdnice u Zagrebu utvrđeno je da vrijednosti SII indeksa ne slijede normalnu razdiobu ( $P < 0,005$ ). Od 32 pacijentice, 9 ima vrijednost SII indeksa ispod odabrane granične vrijednosti ( $\leq 612$ ), a preostale 23 pacijentice imaju vrijednost SII indeksa iznad odabrane granične vrijednosti ( $> 612$ ).

Izrađena je usporedna Kaplan - Meier krivulja sveukupnog preživljenja (Slika 4.) za gore navedene skupine pacijentica kako bi se usporedila vjerojatnost preživljenja ovisno o vrijednosti SII indeksu. Logrank testom je pokazano da nema značajne razlike u sveukupnom preživljenju između skupine pacijentica sa SII indeksom ispod i SII indeksom iznad odabrane granične vrijednosti ( $P = 0,6901$ ). Iz KM krivulja su očitane vjerojatnosti preživljenja nakon 12, 36 i 60 mjeseci. Nakon 12 mjeseci je vjerojatnost preživljenja značajno viša za pacijentice s nižim SII indeksom (oko 89%) u usporedbi s pacijenticama čija je vrijednost SII indeksa  $> 612$  (65%). 36 mjeseci nakon operacije vjerojatnost preživljenja je i dalje veća za pacijentice iz prve skupine, tj. za one čiji je SII indeks ispod granične vrijednosti (33%) u odnosu na prvu skupinu (22%). Nakon 60 mjeseci vjerojatnost preživljenja za prvu skupinu pacijentica ( $SII \leq 612$ ) je 0%, a za drugu skupinu ( $SII > 612$ ) 4,4%. Nakon 88 mjeseci vjerojatnost preživljenja druge skupine pacijentica pala je na 0%. Kao i kod NLR i PLR omjera, značajno manji broj pacijentica u prvoj skupini (9) u odnosu na drugu skupinu (23) bi mogao objasniti nižu vjerojatnost preživljenja prve skupine u zadnjem vremenskom kvartilu (Q4).

Napravljen je i dijagram rasipanja kako bi se ispitala korelacija vrijednosti SII indeksa i vjerojatnosti preživljenja. Prema jednadžbi pravca ( $y=0,014x$ ) i koeficijentu determinacije ( $R^2 = -0,66$ ) ispitivane vrijednosti ne koreliraju, što je suprotno od očekivanog kao i rezultati koje smo dobili za NLR i PLR omjere.

Ponovno zaključujemo da se zbog malog uzorka ispitivanih pacijentica, na temelju dobivenih rezultata, ne mogu donositi jednoznačni zaključci. No, iz Kaplan – Meier krivulje možemo uočiti da je vjerojatnost preživljenja za skupinu pacijentica s nižim SII indeksom veća sve do 40 mjeseci nakon operacije što je u skladu s literaturnim podacima radova s većim brojem uključenih ispitanica. Povišen broj neutrofila i trombocita, a snižen broj limfocita odražavaju upalno stanje pogodno za progresiju tumora. S toga nije pogrešno zaključiti da bi više predoperativne vrijednosti SII indeksa trebale biti loš prognostički biljeg. Što je razdoblje nakon operacije duže, vjerojatnost preživljenja drastično opada za obje ispitivane skupine, a skupina pacijentica s višim vrijednostima SII indeksa pokazuje veću stopu preživljenja pet godina nakon operacije.

U svojem su istraživanju Nie i sur. (2019) podijelili pacijentice s epitelnim rakom jajnika, koje su podvrgnute primarnoj citoreduktivnoj terapiji i sistemskoj limfadenektomiji, u dvije skupine (ispitivana i validacijska skupina). Visoki SII značajno korelira sa stadijem raka, metastazama u limfnim čvorovima, ostatnom i povratnom obliku bolesti u obje grupe. Međutim, nije bilo značajnih razlika između SII i dobi, histologije, stupnja i peritonealne citologije ni u jednoj skupini. U ispitivanoj skupini je analiza preživljavanja pokazala kako pacijentice s visokim SII imaju značajno kraći OS i PFS. Rezultati su također pokazali da su stupanj tumora, stadij, metastaze u limfnim čvorovima, rezidualna bolest, NLR, PLR i SII prognostički čimbenici za OS i PFS, dok dob bolesnika, histologija tumora i razina CA125 ne pokazuje prognostički značaj za OS i PFS. U istraživanju su usporedili prediktivnu vrijednost NLR, PLR i SII za predviđanje preživljenja i relapsa kod pacijentica s epitelnim rakom jajnika i SII se pokazao superiornijim u odnosu na NLR i PLR. U validacijskoj skupini je također uočen značajno kraći OS i PFS za pacijentice s visokim SII u usporedbi s pacijenticama s niskim SII. Stupanj tumora, stadij, metastaze u limfnim čvorovima, rezidualna bolest, NLR i SII također su pronađeni kao prognostički čimbenici za preživljenje i relapsa u bolesnika s epitelnim rakom jajnika, no PLR nije imao prognostičku vrijednost. Nie i sur. (2019) su zaključili kako visok SII korelira s lošim preživljenjem te da je SII neovisan prognostički čimbenik za pacijentice oboljele od epitelnog raka jajnika. U studiji koju su proveli Wang i suradnici, pratili su dinamičku promjenu SII prije operacije i nakon operacije i otkrili da su pacijenti s konstantno visokim SII ili SII koji se izmjenjuju s niske na visoku razinu, imali povećanu stopu povratne bolesti. S toga bi serijsko praćenje dinamičkih promjena SII moglo osigurati bolje rezultate za predviđanje prognoze pacijentica, nego sama početna vrijednost SII (Nie i sur, 2019).

Okunade i sur. (2023) su u svojem istraživanju ispitivali prognostička svojstva predoperativnog SII kod žena s epitelnim rakom jajnika. Većina uključenih pacijentica je u III ili IV stadiju bolesti s dijagnozom HGSC i veći udio pacijentica je podvrgnut citoreduktivnoj operaciji u odnosu na neoadjuvantnu kemoterapiju.

U svom su istraživanju zaključili da je SII neovisan prediktor i OS i PFS kod pacijentica s epitelnim rakom jajnika, što je u skladu sa studijama Nie i sur. (2019) i Wang i sur. (2022). U svojim su istraživanjima Nie i Wang ispitivali utjecaj SII na preživljenje kod pacijentica, s epitelnim rakom jajnika, koje su podvrgnute neoadjuvantnoj kemoterapiji te su uočili kraći OS i PFS kod pacijentica s visokim vrijednostima SII, nego kod pacijentica s niskim SII. Ti su rezultati dodatno potkrijepljeni nedavnom meta-analizom; visok SII se pokazao kao značajni prediktor lošeg OS i PFS kod pacijentica s rakom jajnika. Međutim, ti rezultati su oprečni sa



studijom Farolfi i sur. (2018), koji su zaključili da SII nije neovisno povezan s preživljenjem. Nepodudarni rezultati su moguća posljedica vrlo visokih graničnih vrijednosti (730) za SII korištenih u Farolfijevom istraživanju u odnosu na korištenu graničnu vrijednost gore navedenih radova (610 do 649). Prema tim rezultatima, vidljiva je potreba za višim graničnim vrijednostima za SII kod ranijih stadija bolesti u usporedbi s graničnim vrijednostima za predviđanje OS i PFS kod uznapredovalog stadija raka jajnika. Okunade i sur. (2023) su došli do zaključka da je SII, iznad granične vrijednosti (610 do 649), povezan s većom vjerojatnosti ranije progresije epitelnog raka jajnika i smanjenog preživljenja nakon 3 godine. Prema tome bi visok SII mogao poslužiti za predviđanje i razumijevanje progresije epitelnog raka jajnika i preživljenja pacijentica, kao i personalizaciju terapije (Okunade i sur, 2023).

Rezultati istraživanja Huanga i sur. (2021) su pokazali da su vrijednosti SII bili viši kod pacijentica s malignim u odnosu na pacijentice s benignim tumorima i ta je razlika statistički značajna. Time se SII, kao i PLR, pokazao kao koristan indikator predviđanja benignih i malignih tumora jajnika prije operacije. Svojim istraživanjem su također pokazali da je SII povišen u višim stadijima malignih tumora, nego u nižim stadijima, čime su potvrdili rezultate prijašnjih istraživanja. Analiza ROC krivulja je pokazala da bi se vrijednosti SII mogle koristiti za predviđanje različitih stadija malignosti raka jajnika kao CA 125 i CA 15-3.

Ispitali smo i povezanost izvedenih hematoloških parametara (NLR, PLR i SII) i proliferacijskog indeksa Ki-67.

Ki-67 je identificiran kao nuklearni nehistonski protein. Ekspresija Ki-67 je koristan biljeg stanične proliferacije zbog njegove potpune ekspresije u proliferirajućim tkivima i odsutnosti u mirujućim stanicama. Zabilježeno je da određivanje proliferativne aktivnosti tumora ima dijagnostičku i prognostičku vrijednost u nekoliko tipova raka, uključujući karcinome limfnog sustava, pluća, mozga, dojke, vrata maternice, maternice, jajnika, prostate i sarkoma mekog tkiva (Mahadevappa i sur, 2017).

Antigen Ki-67 je prekomjerno izražen u malignom tumoru jajnika u usporedbi s benignim ili graničnim tumorima površinskog epitelnog podrijetla. Visoka ekspresija Ki-67 antigena povezana je s tumorskom agresijom, vaskularnom invazijom, tumorskim metastazama, lošijom prognozom i odgovorom na kemoterapiju te se iz tog razloga može koristiti za usmjeravanje kliničkog liječenja karcinoma jajnika kao dijagnostičko i prognostičko sredstvo (Mahadevappa i sur, 2017).

Napravljena je deskriptivna statistika NLR omjera, PLR omjera i SII indeksa prema vrijednostima Ki-67 proliferacijskog indeksa raspoređenim po kvartilima (Tablica 4.). Dobiveni rezultati jasno pokazuju značajno niže vrijednosti sva tri izvedena hematološka parametra za prvi kvartil (Q1) vrijednosti proliferacijskog indeksa Ki-67 u odnosu na vrijednosti drugog (Q2), trećeg (Q3) i četvrtog (Q4) kvartila. Prema jednadžbi pravca i koeficijentu determinacije ( $R^2$ ) vrijednosti NLR/PLR/SII i Ki-67 ne koreliraju što je najvjerojatnije posljedica malog broja uključenih ispitanica. No, razlika između Q1 i preostalih kvartila za više od 40% nam ukazuje na potrebu da se povezanost između ovih parametara dodatno ispita. Prema našim rezultatima postoji naznaka da bi se predoperativne vrijednosti izvedenih hematoloških parametara (NLR, PLR, SII) mogle koristiti kao prediktivni biljeg Ki-67 proliferacijskog indeksa čije se vrijednosti dobivaju tek nakon provedene operacije i patohistološke obrade tumorskog tkiva.

Mahadevappa i sur. (2017) su u svojoj studiji korelirali ekspresiju Ki-67 antigena s histološkim podtipom, FIGO stadijem, predoperativnom razinom CA 125 pacijentica s epitelnim karcinomom jajnika i ispitali kliničku vrijednost Ki-67 antigena kao proliferacijskog biljega za postavljanje dijagnoze i predviđanje prognoze bolesti. Visoke vrijednosti Ki-67 proliferacijskog indeksa uočili su kod tumora visokog stupnja, HGSC i tumorima u uznapredovalom stadiju. Razine CA 125 nisu imale značajnu korelaciju s Ki-67. Sylvia i sur. su u svojem istraživanju otkrili da je Ki-67 proliferacijski indeks najviši kod malignih tumora, a zatim graničnih i najniži kod benignih. Također su dokumentirali da razine CA 125 nisu u značajnoj korelaciji s Ki-67. U retrospektivnoj studiji, koju su proveli Kobel i sur., procijenjena je imunohistokemijska ekspresija Ki-67 zajedno s drugim biomarkerima i zaključeno je da postoji značajna varijacija u proliferacijskom indeksu između različitih podtipova karcinoma jajnika, ali nema prognostički značaj unutar bilo kojeg podtipa. Heeran i sur., kao i veliki broj drugih autora, su primijetili da ekspresija Ki-67 raste s histopatološkim stupnjem. Studija koju su proveli Giurgea i sur., uočila je ekspresiju i Ki-67 i p53 kod epitelnih neoplazmi jajnika i također su pokazali visok Ki-67 proliferacijski indeks u HGSC (Mahadevappa i sur, 2017).

Grabowski i sur. (2020) su ispitali povezanost između ekspresije Ki-67 i odgovora na kemoterapiju, trajanja razdoblja bez terapije i ishod operacije kod seroznih karcinoma jajnika niskog stupnja. Došli su do zaključka da su više vrijednosti Ki-67 povezane s većim rizikom od rezidualne mase nakon operacije, a pacijentice s nižim Ki-67 češće su pokazale interval bez terapije  $\geq 6$  mjeseci. U multivarijatnoj analizi perioda bez terapije  $< 6$  mjeseci, uključujući CA 125, dob u trenutku postavljanja dijagnoze, peritonealnu karcinomatozu i

ascites, niži Ki-67 ostao je značajan prognostički faktor. Procijenjen je odgovor na kemoterapiju pacijentica s ostatnom bolesti koje su primale neoadjuvantnu kemoterapiju. Viši Ki-67 bio je povezan sa značajno višom stopom odgovora na terapiju (potpuni i djelomični odgovor).

Ovim radom se htjela ispitati prediktivna vrijednost predoperativnih izvedenih hematoloških parametara (NLR, PLR, SII) kod pacijentica s rakom jajnika. Korišteni su podaci pacijentica koje su operirane na Klinici za tumore KBC Sestre milosrdnice.

Pacijentice s nižim vrijednostima NLR omjera, PLR omjera i SII indeksa imale su veću stopu preživljenja godinu dana nakon operacije čime smo došli do rezultata koji se podudaraju s rezultatima brojnih drugih studija. Šezdeset (60) mjeseci ili pet godina nakon operacije stopa preživljenja pacijentica s nižim vrijednostima računskih hematoloških parametara je 0%, to jest niti jedna pacijentica iz te skupine nije preživjela pet godina od operacije. Skupina pacijentica s višim vrijednostima NLR, PLR i SII su imale veću stopu preživljenja kako je vrijeme od operacije prolazilo što nije nužno u skladu s očekivanim rezultatima.

Na temelju dobivenih rezultata, s obzirom na konačno malen broj uključenih pacijentica (ukupno 32), ne možemo donositi jednoznačne zaključke. Također, usporedba vjerojatnosti preživljenja je rađena na temelju vrijednosti NLR, PLR i SII, bez razmatranja vrste karcinoma jajnika, tako da ne možemo jednostavno odbaciti prediktivnu vrijednost ovih lako dostupnih i korisnih hematoloških parametara, već štoviše poduprijeti daljnja istraživanja u ovom smjeru.

## 5. Zaključci

Provedeno je retrospektivno istraživanje korištenjem podataka pacijentica operiranih na Klinici za tumore KBC Sestre milosrdnice u Zagrebu. Ispitivala se prediktivna vrijednost predoperativnih računskih hematoloških parametara (NLR, PLR, SII) pomoću Kaplan – Meier krivulja vjerojatnosti preživljenja.

1. Prema Kolmogorov-Smirnovom testu normalne distribucije, vrijednosti izvedenih hematoloških parametara ne slijede normalnu razdiobu ( $P < 0,05$ ).
2. Dvanaest (12) mjeseci, godinu dana nakon operacije veća je vjerojatnost preživljenja pacijentica s nižim predoperativnim vrijednostima izvedenih hematoloških parametara ( $NLR \leq 2,36$ ;  $PLR \leq 150,2$ ;  $SII \leq 612$ ).
3. Šezdeset (60) mjeseci, 5 godina nakon operacije, skupina pacijentica s višim predoperativnim vrijednostima izvedenih hematoloških parametara ( $NLR > 2,36$ ;  $PLR > 150,2$ ;  $SII > 612$ ), imala je veću stopu preživljenja u odnosu na skupinu pacijentica s nižim vrijednostima NLR, PLR i SII.
4. Dobiveni rezultati nisu oprečni postojećim rezultatima drugih istraživanja. No, zbog malog broj pacijentica u ovom ispitivanju, na temelju naših rezultata ne možemo donositi jednoznačne zaključke, to jest ne možemo niti prihvatiti niti odbaciti prediktivnu vrijednost ispitivanih hematoloških parametara (NLR, PLR, SII), već jasno poduprijeti daljnja istraživanja u ovom području.

## 6. Popis kratica, oznaka i simbola

AhR - receptor arilnih ugljikovodika

BSO - bilateralnu salpingooforektomiju

CAF - fibroblaste povezane s rakom

CA-MSC - mezenhimalne matične stanice povezane s karcinomom

CCOC – karcinom jajnika svijetlih stanica

CT – kompjuterizirana tomografija

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

ERK – kinaze regulirane izvanstaničnim signalom

FDA - Američka Agencija za hranu i lijekove

FGF - faktor rasta fibroblasta

FGFR2 – receptor faktora rasta fibroblasta

HE4 - humani epididimis protein 4

HGSC - serozni karcinom visokog stupnja

IL - interleukin

JNK - c-Jun N-terminalna kinaza

KBC – Klinički bolnički centar

KKS – kompletna krvna slika

LGSC - serozni karcinom niskog stupnja

MAPK – mitogenom aktivirana protein kinaza

MCH - prosječan sadržaj hemoglobina u eritrocitu

MCHC - prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu

MCV - prosječni volumen eritrocita

MOC – mucinozni karcinom jajnika

MPV - prosječni volumen trombocita

MRI – magnetska rezonancija

nAChR – nikotinski acetilkolin receptor

NACT – neoadjuvantna kemoterapija

NF- $\kappa$ B - nuklearni faktor kapa-lakih lanaca-pojačivač aktiviranih B stanica

OCSC - matične stanice raka jajnika

OS – sveukupno preživljenje

PAH - policiklički aromatski ugljikovodici

PARP - poli ADP riboza-polimeraza

PCOS – sindrom policističnih jajnika

PDGF - trombocitni faktor rasta

PET – pozitronska emisijska tomografija

PFS - preživljenje bez progresije bolesti

PID – upalna bolest zdjelice

PPAR $\gamma$  - receptor  $\gamma$  aktiviran proliferatorom peroksisoma

RDW - raspodjela eritrocita po volumenu

RMI - indeks rizika malignosti

ROMA – algoritam rizika malignosti jajnika

SII - sistemski imunološki upalni indeks

TCDD - 2,3,7,8-tetraklorodibenzodioxin

TGF-  $\beta$  – transformirajući čimbenik rasta  $\beta$

TME – tumorsko mikrokruženje

TNF – faktor nekroze tumora

USPSTF - Radna skupina za preventivne usluge SAD-a

VEGF – čimbenik rasta vaskularnog endotela

## 7. Literatura

Arora T, Mullangi S, Lekkala MR. Ovarian Cancer. *StatPearls* [Internet], 2023.

Bottoni P, Scatena R. The Role of CA 125 as Tumor Marker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*, 2015;867:229-44.

Browning L, Patel MR, Horvath EB, Tawara K, Jorcyk CL. IL-6 and ovarian cancer: inflammatory cytokines in promotion of metastasis. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:6685-6693.

Casaubon JT, Kashyap S, Regan JP. BRCA1 and BRCA2 Mutations. *StatPearls* [Internet], 2023.

Chen S, Zhang L, Yan G, Cheng S, Fathy AH, Yan N, Zhao Y. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Potential Prognostic Biomarker in Patients with Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:7943467.

Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Coté TR, Wu XC, Correa CN. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer*, 2003, 97(10 Suppl):2631-42.

Doubeni CA, Doubeni AR, Myers AE. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *Am Fam Physician*, 2016, 93(11):937-944.

Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*, 1983, 31(1):13-20.

Harrington BS, Annunziata CM. NF- $\kappa$ B Signaling in Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8):1182.

Huang H, Wu K, Chen L, Lin X. Study on the Application of Systemic Inflammation Response Index and Platelet-Lymphocyte Ratio in Ovarian Malignant Tumors. *Int J Gen Med*, 2021, 14:10015-10022.

Huang QT, Zhou L, Zeng WJ, Ma QQ, Wang W, Zhong M, Yu YH. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(6):2411-2418.

Huang Y, Gao Y, Wu Y, Lin H. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with urologic cancers: a meta-analysis. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:499.

Kokcu A, Kurtoglu E, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E, Ozdemir AZ. May the platelet to lymphocyte ratio be a prognostic factor for epithelial ovarian cancer? *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(22):9781-4.

Mahadevappa A, Krishna SM, Vimala MG. Diagnostic and Prognostic Significance of Ki-67 Immunohistochemical Expression in Surface Epithelial Ovarian Carcinoma. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(2):EC08-EC12.

- Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16061.
- Moghaddam SM, Amini A, Morris DL, Pourgholami MH. Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 2012, (1-2):143-62.
- Mok SC, Kwong J, Welch WR, Samimi G, Ozbun L, Bonome T, Birrer MJ, Berkowitz RS, Wong KK. Etiology and pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Dis Markers*, 2007, 23(5-6):367-76.
- Nie D, Gong H, Mao X, Li Z. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis in patients with epithelial ovarian cancer: A retrospective study. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(2):259-264.
- Okunade KS, John-Olabode SO, Soibi-Harry AP, Okoro AC, Adejimi AA, Ademuyiwa IY, Osunwusi B, Adelabu H, Salako O. Prognostic performance of pretreatment systemic immune-inflammation index in women with epithelial ovarian cancer. *Future Sci. OA*, 2023.
- Prodromidou A, Andreakos P, Kazakos C, Vlachos DE, Perrea D, Pergialiotis V. The diagnostic efficacy of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Inflamm Res*, 2017, 66(6):467-475.
- Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*, 2017, 14 (1) 9-32.
- Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview. *Am Fam Physician*, 2009, 80(6):609-16.
- Rosen DG, Yang G, Liu G, Mercado-Uribe I, Chang B, Xiao XS, Zheng J, Xue FX, Liu J. Ovarian cancer: pathology, biology, and disease models. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14(6):2089-102.
- Seo IH, Lee YJ. Usefulness of Complete Blood Count (CBC) to Assess Cardiovascular and Metabolic Diseases in Clinical Settings: A Comprehensive Literature Review. *Biomedicines*, 2022, 10(11):2697.
- Sumanasekera W, Beckmann T, Fuller L, Castle M, Huff M. Epidemiology of Ovarian Cancer: Risk Factors and Prevention. *Biomed J Sci Tech Res*, 2018.
- Svjetski dan borbe protiv raka jajnika, 2023, <https://www.hzjz.hr/priopcenja-mediji/svjetski-dan-borbe-protiv-raka-jajnika-3/>, pristupljeno 23.06.2023.
- Therachiyil L, Anand A, Azmi A, Bhat A, Korashy HM, Uddin S. Role of RAS signaling in ovarian cancer. *F1000Res*, 2022, 11:1253.
- Wang X, Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(11):1275-88.



Yang Z, Gu JH, Guo CS, Li XH, Yang WC. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of survival of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*, 2017, 8(28):46414-46424.

Yildirim M, Demir Cendek B, Filiz Avsar A. Differentiation between benign and malignant ovarian masses in the preoperative period using neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(2):317-321.

Yin X, Wu L, Yang H, Yang H. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in patients with ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(45):e17475.

Yun TH, Jeong YY, Lee SJ, Choi YS, Ryu JM. Neutrophil-Lymphocyte and Platelet-Lymphocyte Ratios in Preoperative Differential Diagnosis of Benign, Borderline, and Malignant Ovarian Tumors. *J Clin Med*, 2022, 11(5):1355.

Zhang CL, Jiang XC, Li Y, Pan X, Gao MQ, Chen Y, Pang B. Independent predictive value of blood inflammatory composite markers in ovarian cancer: recent clinical evidence and perspective focusing on NLR and PLR. *J Ovarian Res*, 2023,16(1):36.

Zhang Y, Cao L, Nguyen D, Lu H. TP53 mutations in epithelial ovarian cancer. *Transl Cancer Res*, 2016, 5(6):650-663.

Zhou Q, Hong L, Zuo MZ, He Z. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in ovarian cancer: evidence from 4,910 patients. *Oncotarget*, 2017, 8(40):68938-68949.

## 8. Sažetak/Summary

### 8.1. Sažetak

Karcinom jajnika je peti najčešći uzrok smrti kod žena nakon karcinoma pluća, dojke, kolorektalnog karcinoma i karcinoma gušterače. Može se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, a učestalost i stopa smrtnosti rastu s godinama. Od raka jajnika u Hrvatskoj godišnje obolijeva između 400 i 500 žena, dok svake godine umire preko 300 žena. Brojni su rizični čimbenici za razvoj karcinoma jajnika, uključujući genetske, hormonske i okolišne čimbenike te životne navike. Dijagnoza se postavlja na temelju osobne anamneze pacijentice, detaljnog fizikalnog pregleda koji uključuje slikovne tehnike i laboratorijsku obradu. Najčešće korišteni biljezi za rak jajnika su CA 125, HE4 i ROMA indeks. Zbog nespecifičnih simptoma dijagnoza se najčešće postavljanja tek u uznapredovalom stadiju bolesti što rezultira malom vjerojatnosti preživljenja pacijentica usprkos pokušajima liječenja (operacija, kemoterapija ili zračenje). Nakon što je uočena negativna uloga upale u razvoju karcinoma, ispitivala se prediktivna vrijednost upalnih osnovnih (leukociti, neutrofil, limfociti, trombociti itd.) i računskih (omjer neutrofila i limfocita – NLR, omjer trombocita i limfocita – PLR, indeks sustavnog imunosnog odgovora – SII) hematoloških parametara kao potencijalnih dijagnostičkih markera za brojne humane karcinome, uključujući rak jajnika. Niže vrijednosti NLR, PLR i SII se smatraju pozitivnim biljezima, koji ukazuju na bolji ishod preživljenja pacijenata.

U ovom radu se željela ispitati prediktivna vrijednost predoperativnih izvedenih hematoloških parametara (NLR, PLR i SII) kod pacijentica s rakom jajnika operiranih na Klinici za tumore KBC Sestre milosrdnice u Zagrebu. Prikupljeni podaci 36 pacijentica su statistički obrađeni i prikazani Kaplan – Meier krivuljama sveukupnog preživljenja. Pacijentice su raspoređene u dvije skupine; prva skupina je imala vrijednosti računskih hematoloških parametara ispod ( $NLR \leq 2,36$ ;  $PLR \leq 150,2$ ;  $SII \leq 612$ ), a druga iznad odabranih graničnih vrijednosti ( $NLR > 2,36$ ;  $PLR > 150,2$ ;  $SII > 612$ ). Dobiveni rezultati su pokazali veću vjerojatnost preživljenja za prvu skupinu pacijentica 12 mjeseci nakon operacije, a 60 mjeseci nakon operacije, veću vjerojatnost preživljenja imale su pacijentice iz druge skupine. Zbog malog broja pacijentica uvrštenih u ovaj rad, na temelju dobivenih rezultata ne možemo donositi konačne zaključke ni potvrditi predoperativnu prediktivnu vrijednost ispitivanih, računski dobivenih hematoloških parametara (NLR, PLR, SII), međutim možemo zaključiti da su daljnja istraživanja u tom području neophodno potrebna.

## 8.2. Summary

Ovarian cancer is the fifth most common cause of death among women after lung, breast, colorectal and pancreatic cancer. It can occur at any age, and the incidence and mortality rate increase with age. Between 400 and 500 women get sick from ovarian cancer in Croatia every year, while over 300 women die every year. There are numerous risk factors for the development of ovarian cancer, including genetic, hormonal and environmental factors and lifestyle. The diagnosis is made on the basis of the patient's personal history, a detailed physical examination that includes imaging techniques and laboratory processing. The most commonly used markers for ovarian cancer are CA 125, HE4 and the ROMA index. Due to the non-specific symptoms, the diagnosis is usually made at an advanced stage of the disease, which results in a low probability of survival of the patient despite treatment attempts (surgery, chemotherapy or radiation).

After the negative role of inflammation in the development of cancer has been observed, the predictive value of inflammatory basic (leukocytes, neutrophils, lymphocytes, platelets, etc.) and derived (neutrophil-to-lymphocyte ratio - NLR, platelet-to-lymphocyte ratio - PLR, systemic immune-inflammatory index - SII) hematological parameters are examined as potential diagnostic markers for numerous human cancers, including ovarian cancer. Lower values of NLR, PLR and SII are considered positive markers, indicating a better patient outcome.

In this study, we aimed at examining predictive value of preoperatively derived hematological parameters (NLR, PLR and SII) in patients with ovarian cancer operated at the Tumor Clinic KBC Sestre milosrdnice in Zagreb. The collected data of 32 patients were statistically analyzed and presented with Kaplan-Meier curves of overall survival. The patients were divided into two groups; the first group had values of calculated hematological parameters below ( $NLR \leq 2,36$ ;  $PLR \leq 150,2$ ;  $SII \leq 612$ ), The obtained results indicated a higher probability of survival for the first group of patients 12 months after the operation, and 60 months after the operation, a higher probability of survival for the patients from the second group. Based on the obtained results and due to the small sample size of patients included in this study, one cannot draw a final conclusion or confirmation of the preoperative predictive value of the calculated hematological parameters (NLR, PLR, SII) but can certainly support further investigations in this area for which an unmet medical need exists.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Medicinska biokemija  
Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju  
Ulica kneza Domagoja 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### Prediktivna vrijednost preživljenja predoperativnih računskih hematoloških parametara kod pacijentica s rakom jajnika

Iva Marija Cvitić

#### SAŽETAK

Ovim radom se željela ispitati prediktivna vrijednost predoperativnih izvedenih hematoloških parametara (NLR, PLR i SII) kod pacijentica s rakom jajnika operiranih na Klinici za tumore KBC Sestre milosrdnice u Zagrebu. Prikupljeni podaci 32 pacijentice su statistički obrađeni i prikazani Kaplan – Meier krivuljama sveukupnog preživljenja. Pacijentice su raspoređene u dvije skupine; prva skupina je imala vrijednosti računskih hematoloških parametara ispod ( $NLR \leq 2,36$ ;  $PLR \leq 150,2$ ;  $SII \leq 612$ ), a druga iznad odabranih graničnih vrijednosti ( $NLR > 2,36$ ;  $PLR > 150,2$ ;  $SII > 612$ ). Dobiveni rezultati su pokazali veću vjerojatnost preživljenja za prvu skupinu pacijentica 12 mjeseci nakon operacije, a 60 mjeseci nakon operacije, veću vjerojatnost preživljenja imale su pacijentice iz druge skupine. Zbog malog broja pacijentica uvrštenih u ovaj rad, na temelju dobivenih rezultata ne možemo donositi konačne zaključke ni potvrditi predoperativnu prediktivnu vrijednost ispitivanih računski dobivenih hematoloških parametara (NLR, PLR, SII), već samo podržati daljnja istraživanja u ovom području.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 47 stranice, 4 grafička prikaza, 5 tablice i 35 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: rak jajnika, omjer neutrofila i limfocita (NLR), omjer trombocita i limfocita (PLR), indeks sustavnog imunosno-upalnog odgovora (SII)

Mentor: **Dr. sc. Donatella Verbanac**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Sumentor: **Dr.sc. Ljiljana Mayer**, *naslovni docent Sveučilišta u Zagrebu Hrvatskog katoličkog sveučilišta*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Donatella Verbanac**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Roberta Petlevski**, *redoviti profesor u trajnom zvanju Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Ljiljana Mayer**, *naslovni docent Sveučilišta u Zagrebu Hrvatskog katoličkog sveučilišta*

Rad prihvaćen: rujan, 2023.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Medical biochemistry  
Department of Medical Biochemistry and Hematology  
Ulica kneza Domagoja 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### Predictive survival value of preoperative calculated hematological parameters in patients with ovarian cancer

Iva Marija Cvitić

#### SUMMARY

In this study, we wanted to examine the predictive value of preoperatively derived hematological parameters (NLR, PLR and SII) in patients with ovarian cancer operated at the Tumor Clinic KBC Sestre milosrdnice in Zagreb. The collected data of 32 patients were statistically processed and presented with Kaplan-Meier curves of overall survival. The patients were divided into two groups; the first group had values of calculated hematological parameters below ( $NLR \leq 2,36$ ;  $PLR \leq 150,2$ ;  $SII \leq 612$ ), and the second group above the selected limit values ( $NLR > 2.36$ ;  $PLR > 150.2$ ;  $SII > 612$ ). The obtained results indicated a higher probability of survival for the first group of patients 12 months after the operation, and 60 months after the operation, a higher probability of survival for the patients from the second group. Based on the obtained results and a small sample size of patients included in this study, one cannot draw a final conclusion or confirmation of the preoperative predictive value of the calculated hematological parameters (NLR, PLR, SII) but can support further investigations in this therapeutic area.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 47 pages, 4 figures, 5 tables and 35 references. Original is in Croatian language.

Keywords: ovarian cancer, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), systemic immune-inflammatory response index (SII)

Mentor: **Donatella Verbanac, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Co-mentor: **Ljiljana Mayer, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Catholic University of Croatia

Reviewers: **Donatella Verbanac, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Robertta Petlevski, Ph.D.** Full Professor Tenure, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

**Ljiljana Mayer, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Catholic University of Croatia

The thesis was accepted: September, 2023.